



Universidad Autónoma de Madrid

Departamento de Medicina

Tesis Doctoral

**PRESENTACIÓN CLÍNICA, ETIOLOGÍA Y
PRONÓSTICO DE LA BACTERIEMIA
EXTRAHOSPITALARIA (1998-2011)**

M^a del Pilar Sanz Carabaña

Madrid 2015



Universidad Autónoma de Madrid
Facultad de Medicina
2015

*Presentación clínica, etiología y pronóstico de dos
cohortes de bacteriemia extrahospitalaria*

M^a Pilar Sanz Carabaña

ANTONIO RAMOS MARTÍNEZ, Doctor en Medicina, Profesor Asociado del Departamento de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid y

ANGEL ASENSIO VEGAS, Doctor en Medicina, Jefe Clínico del Servicio de Preventiva del Hospital Universitario Puerta de Hierro de Majadahonda,

en calidad de co-directores del Trabajo de Tesis Doctoral titulado “**PRESENTACIÓN CLÍNICA, ETIOLOGÍA Y PRONÓSTICO DE LA BACTERIEMIA EXTRAHOSPITALARIA (1998-2011)**”, presentado por M^a DEL PILAR SANZ CARABAÑA, para optar al Grado de Doctor

CERTIFICAN

Que es un trabajo original de investigación sobre un tema de interés clínico que cumple con los requisitos legales, de metodología y rigor científico y aportaciones originales, para constituir un trabajo de Tesis Doctoral

En Madrid a 10 de Noviembre de 2015

DR. ANTONIO RAMOS MARTÍNEZ

DR. ÁNGEL ASENSIO VEGAS



Universidad Autónoma de Madrid
Facultad de Medicina
2015

*Presentación clínica, etiología y pronóstico de dos
cohortes de bacteriemia extrahospitalaria*

M^a Pilar Sanz Carabaña

AGRADECIMIENTOS

A...

Antonio Ramos, director, compañero y amigo, por las ideas, sugerencias y continua motivación. Por la confianza depositada en mí, su empuje y por el inmenso esfuerzo sin el cual no se habría podido llevar a cabo este trabajo.

A Ángel Asensio, co-director, por la dedicación, por la enseñanza del método epidemiológico, por la revisión y correcciones, y sobre todo por la paciencia ante el dificultoso ritmo de trabajo y por su generosidad al dedicar su tiempo en la dirección de esta tesis.

A Valentín Cuervas-Mons, por potenciar el espíritu investigador y por la confianza prestada en todos los ámbitos, tanto laborales como personales.

A Isabel Millán Santos por su gran amabilidad y su desinteresada aportación en el estudio estadístico.



Universidad Autónoma de Madrid
Facultad de Medicina
2015

*Presentación clínica, etiología y pronóstico de dos
cohortes de bacteriemia extrahospitalaria*

M^a Pilar Sanz Carabaña

Al servicio de Microbiología del Hospital Puerta de Hierro por facilitarnos la información de todos los hemocultivos positivos procedentes del servicio de urgencias.

A mis compañeros de residencia de Medicina Familiar y Comunitaria de la promoción del 96 (Marta, Kika, Montse, Juan, Rosa, Javier, Carlos, las tres Anas y Marga) así como a aquellos con los que coincidí en Medicina Interna III en la Residencia de la antigua Clínica Puerta de Hierro, bajo la supervisión de los Dres. Antonio Ramos (tutor de los residentes de familia), Fernando Martín, Teo Martín, Vicente Masip y de mis residentes mayores Teresa Navarro, Elena Martín, Javier Murillas y José Luis Portero, por compartir conmigo la inquietud de la medicina y por todos los momentos vividos juntos en esas primeras guardias de puerta y de la vieja “Residencia”.

De mi formación posterior en atención primaria no podré nunca olvidar el año pasado en el Centro de Salud de Torreldones bajo la supervisión de mi tutor, el Dr. Santiago Álvarez Montero, y del resto del equipo de médicos de familia, Alberto del Castillo, Arancha Luaces, Carmen Castillo, Luis Álvarez así como de la pediatra Dra. Bendición Martín, que se volcaron con la primera promoción de residentes que fuimos aquel año 1998. No me olvidaré del equipo de enfermeras, matrona, auxiliar, celadora y administrativos, que nos acogieron dándonos su amistad y haciéndonos más fácil el paso del hospital a Primaria.



Universidad Autónoma de Madrid
Facultad de Medicina
2015

*Presentación clínica, etiología y pronóstico de dos
cohortes de bacteriemia extrahospitalaria*

M^a Pilar Sanz Carabaña

En especial quiero recordar también a aquellas compañeras de residencia que ya no están, Nuria Pérez Cabezos, médico de familia (promoción 95-98) y Nuria García Valcarcel, endocrinóloga (promoción 96-2000).

Por último quiero agradecer profundamente la generosidad de la Dra Carmen Maínez, de Medicina Interna del actual Hospital Puerta de Hierro de Majadahonda, al compartir conmigo los datos recogidos por ella de las bacteriemias del año 2011, lo que ha hecho posible que por fin haya podido salir a la luz este trabajo gestado por el Dr. Antonio Ramos hace ya casi dos décadas.

A mis padres, por creer siempre en mí y apoyarme en todos mis proyectos y en especial mi abuela Pilar que me acogió en su casa y me cuidó mientras preparé mi segundo MIR.

A mis hijos, Laura y Oscar, por ser la luz que me guía.



*Universidad Autónoma de Madrid
Facultad de Medicina
2015*

*Presentación clínica, etiología y pronóstico de dos
cohortes de bacteriemia extrahospitalaria*

M^a Pilar Sanz Carabaña

A Laura y Óscar



LISTADO DE ABREVIATURAS

ADVP: Adicto a drogas por vía parenteral

ALT: Alanina aminotransferasa, enzima hepática

AmpC: betalactamasa que confiere resistencia a cefalosporinas de tercera generación y a penicilinas con inhibidores de betalactamasas

AST: Aspartato aminotransferasa, enzima hepática

BC: Bacteriemia comunitaria

BOEH: Bacteriemia de origen extra hospitalario

BLEE: Enterobacterias productoras de β -lactamasas de espectro extendido

BGP: Bacilos grampositivos

BGN: Bacilos gramnegativos

BRCS: Bacteriemia relacionada con el sistema sanitario

CCSmec: Elemento móvil del genoma del estafilococo llamado cassett cromosómico estafilocócico

CDC: Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos

CD4: Linfocitos T que expresan CD4

CLSI: Clinical Laboratory Standard Institute

CMI: Concentración mínima inhibitoria



CSS: Centro sociosanitario

DNA: Ácido desoxirribonucleico

DS: Desviación estándar

ECN: Estafilococo coagulasa negativo

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

EUCAST: European Committee on Antimicrobial Susceptibility testing

EARSS: European Antimicrobial Resistance Surveillance System

ERV: Enterococo resistente a vancomicina

GISA: *Staphylococcus aureus* con sensibilidad intermedia a los glucopéptidos

HIV: Virus de la inmunodeficiencia humana

IC: Insuficiencia cardiaca

IRA: Infección respiratoria

IRC: Insuficiencia renal crónica

INR: Razón internacional normalizada.

LDL: Lipoproteína de baja densidad

OR: Odds ratio

PA: Presión arterial

PBPS: Proteínas ligadoras de penicilinas



PICS: Catéter central de inserción periférica

PK/PD: Relación farmacocinética/farmacodinámica que predice la eficacia potencial de un antibiótico

RR: Riesgo relativo

SAMS: *Staphylococcus aureus* meticilin sensible

SARM: *Staphylococcus aureus* meticilin resistente

SEIMC: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

T^a: Temperatura en grados Celsius (C°)

TAD: Tensión arterial diastólica

TAS: Tensión arterial sistólica

TEI: Tratamiento empírico inadecuado

TTPA: Tiempo de tromboplastina parcialmente activada

UCI: Unidad de cuidados intensivos

VISA: *Staphylococcus aureus* con sensibilidad intermedia a la vancomicina

VIRA: *Staphylococcus aureus* resistente a la vancomicina



INDICE

1. INTRODUCCIÓN	13
1.1 EPIDEMIOLOGÍA DE LA BACTERIEMIA EXTRAHOSPITALARIA.....	14
1.1.1 Tipos de bacteriemia	14
1.1.2 Incidencia de la bacteriemia extrahospitalaria.....	17
1.1.3 Factores de riesgo.....	19
1.1.4 Origen de la bacteriemia	21
1.2 MICROBIOLOGIA. RESISTENCIAS ANTIBIÓTICAS	23
1.2.1 Resistencia antibiótica en bacilos gramnegativos.....	25
1.2.2 Resistencia antibiótica en los cocos grampositivos.....	31
1.3 PRESENTACIÓN CLÍNICA	36
1.3.1 Gravedad clínica y pronóstico de la bacteriemia	36
1.3.2 Etiología de la bacteriemia e impacto en el pronóstico	41
1.3.3 Impacto de la resistencia antimicrobiana en el pronóstico de las bacteriemias.....	44
1.4 TRATAMIENTO.....	45
1.4.1 Tratamiento antibiótico	46
1.4.2 Tratamiento apropiado: impacto en el pronóstico de la bacteriemia....	48
1.4.3 Control del foco	51
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	52
2.1 HIPÓTESIS	53
2.2 OBJETIVO PRINCIPAL	53
2.3 OBJETIVOS SECUNDARIOS	53
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	55
3.1 DISEÑO.....	56
3.2 SUJETOS Y ÁMBITO DEL ESTUDIO	56
3.3 ESTUDIO MICROBIOLÓGICO	57
3.4 VARIABLES ESTUDIADAS.....	61
3.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	63



3.6	ASPECTOS ÉTICOS.....	65
4.	RESULTADOS.....	69
4.1	CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA.....	70
4.1.1	Características demográficas y clínicas de la población según los dos periodos estudiados	70
4.1.2	Características demográficas y clínicas de la población según el tipo de bacteriemia extrahospitalaria.....	73
4.2	ORIGEN DE LA BACTERIEMIA.....	78
4.3	ETIOLOGÍA DE LOS EPISODIOS DE BACTERIEMIA EXTRAHOSPITALARIA	79
4.3.1	Microbiología en función del período de estudio	80
4.3.2	Microbiología en función del tipo de bacteriemia	83
4.4	MORTALIDAD DEL PACIENTE EN RELACIÓN CON LA MICROBIOLOGÍA DE LA BACTERIEMIA	85
4.4.1	Mortalidad del paciente en función de las especies bacterianas por periodos	85
4.4.2	Mortalidad global en relación a la etiología	86
4.5	RESISTENCIAS ANTIMICROBIANAS.....	88
4.6	TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO.....	91
4.6.1	Tratamiento antibiótico empírico prescrito al ingreso	91
4.6.2	Microorganismos aislados en pacientes con cobertura empírica inadecuada	94
4.6.3	Origen de la bacteriemia en pacientes con tratamiento empírico inadecuado	98
4.7	MORTALIDAD DEL PACIENTE	99
4.7.1	Mortalidad durante el primer período. Análisis univariante.....	100
4.7.2	Mortalidad durante el segundo período. Análisis univariante	102
4.7.3	Mortalidad considerando ambos periodos. Análisis univariante.....	105
4.7.4	Mortalidad según el origen de la bacteriemia	109
4.7.5	Factores de riesgo de mortalidad durante el ingreso. Análisis multivariante.....	110
5.	DISCUSIÓN	111



5.1	CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA.....	112
5.1.1	Características demográficas y clínicas de la población por períodos .	112
5.1.2	Características demográficas y clínicas de la población con bacteriemia extrahospitalaria	114
5.2	ORIGEN DE LA BACTERIEMIA EXTRAHOSPITALARIA	116
5.3	MICROBIOLOGÍA DE LOS EPISODIOS DE BACTERIEMIA	118
5.3.1	Microbiología de los episodios de bacteriemia considerando el período de estudio.....	120
5.3.2	Microbiología en función del tipo de bacteriemia	121
5.4	MORTALIDAD DEL PACIENTE EN RELACIÓN CON LA ETIOLOGÍA DE LOS EPISODIOS DE BACTERIEMIA	122
5.5	RESISTENCIA ANTIMICROBIANA.....	124
5.6	TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO	127
5.7	MORTALIDAD DEL PACIENTE	130
5.8	LIMITACIONES DEL ESTUDIO	137
6.	CONCLUSIONES	139
7.	BIBLIOGRAFÍA	142
8.	ANEXO I.....	164



Universidad Autónoma de Madrid
Facultad de Medicina
2015

*Presentación clínica, etiología y pronóstico de dos
cohortes de bacteriemia extrahospitalaria*

M^a Pilar Sanz Carabaña

1.INTRODUCCIÓN



1.1 EPIDEMIOLOGÍA DE LA BACTERIEMIA EXTRAHOSPITALARIA

1.1.1 Tipos de bacteriemia

La bacteriemia se define como la presencia de bacterias viables en el torrente circulatorio y se evidencia mediante el aislamiento de éstas en los hemocultivos. La bacteriemia extrahospitalaria se desarrolla antes de que el paciente ingrese en el hospital y suele sospecharse por la presencia de hemocultivos positivos durante las primeras 48 horas del ingreso (Loza 2003, Cisneros 2007).

Como en otras técnicas microbiológicas, pueden producirse falsos positivos y falsos negativos. En algunos casos se debe descartar la posibilidad de una falsa bacteriemia. Se considera que existe falsa bacteriemia o contaminación cuando se detecta crecimiento en hemocultivos de una o más bacterias que, en realidad, no estaban causando bacteriemia verdadera. Generalmente se debe a contaminación de la muestra al tomarla o al procesarla. Por el contrario, la bacteriemia verdadera evidencia el crecimiento de un microorganismo que no suele contaminar las muestras de sangre, (por ejemplo: *Staphylococcus aureus*, enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa* o *Streptococcus pneumoniae*), en un paciente que presenta cuadro clínico compatible con bacteriemia.



También se suele considerar que existe bacteriemia verdadera si un microorganismo, que puede ser contaminante de los hemocultivos (por ejemplo: *Staphylococcus* coagulasa negativo [ECN], *Streptococcus* del grupo *viridans*, *Corynebacterium* spp., *Bacillus* spp., *Propionibacterium acnes* o algunas especies de *Clostridium*), se aísla en al menos dos tandas de hemocultivos obtenidos de punciones distintas de vena periférica o por extracción a través del catéter [C1] con criterios de infección, en un paciente con cuadro clínico compatible. Por ello, en las bacteriemias por ECN es aconsejable comprobar que la especie y el antibiotipo de ambos hemocultivos positivos sean idénticos (Loza 2003, Cisneros 2007).

La bacteriemia transitoria se caracteriza por tener una duración menor a 8-12 horas. Se entiende por bacteriemia persistente aquella que se mantiene a pesar de un tratamiento adecuado. El tiempo con hemocultivos positivos que sugiere bacteriemia persistente suele ser de 7 días en el caso de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) y de 2-4 días para la bacteriemia por *S. aureus* sensible a meticilina (SASM, Fowler 2003 y 2004). Por otra parte, se define como bacteriemia de brecha aquella que, habiendo presentado hemocultivos negativos con anterioridad, ocurre durante el tratamiento antimicrobiano apropiado.

En relación al foco de origen de la bacteriemia, se considera bacteriemia primaria cuando ésta se desarrolla sin poder identificar un foco infeccioso en otro sitio anatómico o está relacionada con un catéter intravascular; y bacteriemia secundaria



a la que se desarrolla como consecuencia de un proceso infeccioso documentado en otro órgano o tejido (p. ej. bacteriemia por *Escherichia coli* secundaria a infección urinaria).

La proporción de infecciones comunitarias ha ido aumentando en los últimos años igualándose casi a la de las infecciones nosocomiales al ir aumentando también la complejidad de los pacientes residentes en la comunidad. Tradicionalmente, las bacteriemias de los pacientes que recibían cuidados sanitarios ambulatorios o especiales en su domicilio, que sufrían un ingreso hospitalario en los meses previos a la infección actual, tratamientos en hospitales de día o que residían en instituciones sociosanitarias se clasificaban como infecciones de la comunidad. En 2002 Friedman et al. proponen una nueva clasificación separando las bacteriemias que ocurren en esos grupos especiales de pacientes de la comunidad de las puramente comunitarias. Definen así la bacteriemia relacionada con los cuidados sanitarios (BRCS) como aquella bacteriemia confirmada por hemocultivo positivo extraído en las primeras 48 horas del ingreso hospitalario y que cumple alguno de los siguientes criterios:

Recibir terapia intravenosa, cura de herida u otros cuidados especializados de enfermería en domicilio o centro sanitario en los 30 días previos a la bacteriemia.

1. Tratamiento de hemodiálisis en hospital o centro especializado o la administración de quimioterapia intravenosa ambulatoria en los 30 días previos.



2. Hospitalización más de dos días en un hospital de agudos en los 90 días previos a la infección.
3. Residencia en un centro sociosanitario

1.1.2 Incidencia de la bacteriemia extrahospitalaria

1.1.2.1 Bacteriemia comunitaria

La incidencia de la bacteriemia en la población general se ha incrementado durante los últimos años. En un estudio se demostró un incremento significativo durante los últimos años (de 83 episodios de bacteriemia por cada 100.000 habitantes en 1979 a 240 episodios en 2000; Martin 2003). En la actualidad, entre el 36-50% de las bacteriemias que son atendidas en los hospitales se consideran comunitarias (Siegman-Igra 2002, Calbo 2009). Como la incidencia real de las comunitarias no es conocida podemos hacer una estimación conociendo la incidencia de la bacteriemia en un servicio de urgencias hospitalarias, que se estimó en 0,99/1.000 pacientes atendidos, y en 10,3 episodios/1.000 pacientes ingresados (Cisneros 2005).

La mayoría de estudios ha observado un predominio de bacterias gramnegativas sobre las grampositivas. Considerando los microorganismos de forma individual, los más comunes suelen ser *Escherichia coli* (49%), *Streptococcus pneumoniae* (9%) y *Staphylococcus aureus* (7%). También relevantes, pero con una incidencia menor, destacan *Salmonella enteritidis* (4%) y *Neisseria meningitidis* (2,5%) (Siegman-Igra 2002, Cisneros 2005).



El origen más frecuente de la bacteriemia comunitaria (BC) suele ser la infección del tracto urinario (46-53%), seguido de la neumonía (12-27%) y de la infección intraabdominal (4-9%). Aproximadamente el 9% son de origen desconocido (Siegman-Igra 2002, Friedman 2002).

La mortalidad cruda de la bacteriemia adquirida en la comunidad varía entre el 11-16% (Siegman-Igra 2002, Friedman 2002, Calbo 2009).

1.1.2.2 Bacteriemia relacionada con el sistema o cuidados sanitarios

Aproximadamente el 40% de las bacteriemias hasta ahora consideradas como comunitarias corresponderían a BRCS, según los criterios de Friedman (Friedman 2002). Aparecen en pacientes que han tenido contacto reciente con el hospital, ya sea en la sala de hospitalización, hospital de día, consulta de curas de heridas o con el personal sanitario (hospitalización a domicilio). Por ello, las BRCS presentan mayor semejanza con las bacteriemias nosocomiales que con las comunitarias tanto en lo referente a comorbilidades previas, origen de la infección (sonda vesical, catéter de larga duración, etc), tipo de patógenos y resistencia a antibióticos, como a su pronóstico (Friedman 2002, Cisneros 2005, Calbo 2009). En estos casos se evidencia una mayor proporción de bacteriemias debidas a SARM, enterococos resistentes a vancomicina y gramnegativos resistentes a quinolonas y suelen predominar los bacilos gramnegativos (64%) sobre las bacterias grampositivas (Friedman 2002, Siegman-Igra 2002, Calbo 2009). Las bacteriemias del grupo



Proteus-Morganella-Providencia, relacionadas con focos de origen en tracto urinario (sondas vesicales) y piel o tejidos blandos (úlceras de decúbito), son también frecuentes en estos pacientes (Siegman-Igra 2002).

Toda la información anteriormente expuesta justificaría que la antibioterapia empírica, las técnicas diagnósticas y las medidas intrahospitalarias de control de la infección puedan ser diferentes en estos pacientes en relación a los pacientes con una BC convencional (Friedman 2002).

1.1.3 Factores de riesgo

La edad avanzada y las diversas patologías crónicas acompañantes como la diabetes mellitus, el EPOC, la insuficiencia cardiaca, renal o hepática, las neoplasias sólidas o hematológicas, el etilismo, la tuberculosis o el HIV, entre otras, favorecen la aparición de un número mayor de bacteriemias y que cursen con una mayor gravedad (Baine 2001, Abbot 2002, Mylotte 2002, Graff 2002, Calza 2003, Thomsen 2005).

En enfermos pluripatológicos son frecuentes las bacteriemias de origen urinario debido a un mayor uso de catéteres urinarios (García-Ordóñez 2006).

La realización de procedimientos e instrumentalizaciones invasivas (catéteres vasculares, sondaje nasogástrico, tubo de Kehr, fibrobronoscopias,



colangiopancreatografía, etc) así como terapias altamente inmunodepresivas (citostáticos e inmunosupresores) se llevan a cabo con frecuencia creciente y también favorecen el aumento de la incidencia.

Así mismo, el empleo de antibióticos de amplio espectro, la actividad quirúrgica y, en especial los trasplantes, a los que se suma el estado de inmunosupresión, son factores de riesgo para la bacteriemia (Graff 2002, Vidal 2003).

La hemodiálisis y diálisis peritoneal ambulatorias, terapias intravenosas en hospitales de día y el ingreso en centros de larga estancia o residencias de ancianos son otros factores que contribuyen a la mayor diseminación de las infecciones, y por ende, a la aparición en esos pacientes de bacteriemias con más frecuencia (García-Ordóñez 2006).

En resumen, en muchos pacientes las bacteriemias se desarrollan por la existencia de patología de base predisponente que se constituye en factor de riesgo para esta complicación infecciosa, a lo que se suman factores de riesgo asociados a la asistencia sanitaria que con frecuencia requiere este grupo de pacientes (Cisneros 2007).



1.1.4 Origen de la bacteriemia

La identificación del foco de origen en un paciente con sepsis resulta de gran importancia debido a que está en relación con los factores predisponentes, permite sospechar la etiología de la bacteriemia y puede orientar en la elección del antibiótico más adecuado. En pacientes con BC se compararon las características de las bacteriemias con foco conocido y no conocido (primarias), observando ciertas diferencias clínicas (Ortega 2007).

Las de origen no conocido eran más frecuentes en varones y en pacientes con hepatopatía crónica u otras enfermedades crónicas de mal pronóstico.

En relación a la etiología, las bacteriemias primarias estaban ocasionadas con mayor frecuencia por *S. aureus* y otras bacterias grampositivas; a pesar de ello, globalmente *E. coli* seguía siendo el patógeno más frecuente. La mortalidad fue mayor en el grupo de bacteriemias primarias, pero la ausencia de foco conocido no resultó un factor de riesgo independiente de mayor mortalidad. El tratamiento empírico inadecuado fue más frecuente en las bacteriemias primarias y éste sí fue un factor relacionado con la mortalidad. Otros factores de mal pronóstico en pacientes con bacteriemia primaria en el estudio multivariante son la ausencia de fiebre y un pronóstico de enfermedad basal fatal. En el estudio de Vallés et al. el foco desconocido sí se relacionaba de forma independiente con un peor pronóstico vital (Vallés 2003).



La etiología, presentación clínica y pronóstico de las bacteriemias secundarias varían en función del origen. Los focos infecciosos abdominal y respiratorio presentan mayor gravedad y mortalidad asociada (insuficiencia respiratoria o peritonitis, Vallés 2003, Bearman 2005, Ortega 2007).

En la bacteriemia de origen abdominal, el pronóstico desfavorable se relaciona con la dificultad en el control del foco (perforaciones de víscera hueca, drenaje de abscesos, resección de tejido no viable, etc) y con una mayor incidencia de bacteriemias polimicrobianas. En cambio, el origen urinario se asocia con menor mortalidad. Esto se debe probablemente a la escasa influencia de la infección sobre la función renal y a la gran concentración que alcanzan la mayoría de los antibióticos en el parénquima renal (Vallés 2003, Sanz [c2]2006, Ortega 2007). Los episodios de bacteriemia urinaria de peor pronóstico se asocian a la adquisición nosocomial, el tratamiento inapropiado, el mal manejo de la sonda, la presencia de úlceras de decúbito y al fallo respiratorio o renal (Bouza 2001, Bishara 1997).



1.2 MICROBIOLOGIA. RESISTENCIAS ANTIBIÓTICAS

Las bacterias, debido a su acusada capacidad de adaptación, suelen desarrollar mecanismos de resistencia tras ser expuestas a los antibióticos. Es particularmente preocupante el incremento reciente de microorganismos resistentes (como enterobacterias productoras de β -lactamasas de espectro extendido o *S. aureus* resistentes a meticilina) en el medio comunitario (Peña 1988, Rodríguez-Baño 2008, Fowler 2005, Cosgrove 2003, Naber 2009, Smith 1999).

Otro fenómeno como el de los movimientos migratorios también puede estar contribuyendo a la expansión de las resistencias a nivel mundial. Esto último se está observando en el caso de las enterobacterias multirresistentes o en la expansión de *Mycobacterium tuberculosis* resistente a los tuberculostáticos (Galán 2014).

La mayoría de las bacterias contienen genes propios que, de forma natural, causan algún tipo de resistencia a los antimicrobianos. Otros genes codifican las dianas para algunos antimicrobianos y su ausencia puede ser también causa de resistencia natural. Los dos procesos genéticos claves por los que un microorganismo se hace resistente son la aparición de mutaciones o la adquisición de nuevos genes por transferencia horizontal (fundamentalmente por conjugación, en menor medida por transformación o transducción). Los mecanismos bioquímicos de resistencia incluyen las alteraciones de la permeabilidad, la modificación del antimicrobiano, la



modificación, protección o hiperproducción de la diana, la expresión de bombas de expulsión activa y la modificación de ciertas vías metabólicas (Gold 1996, Wise 2006).

Los antimicrobianos son capaces de seleccionar individuos o subpoblaciones bacterianas que, de forma natural o adquirida, presenten resistencia a éstos. En las últimas dos décadas se ha visto que, en infinidad de microorganismos clínicamente relevantes, la resistencia es consecuencia de la combinación tanto de mecanismos naturales como adquiridos (Livermore 2007). En sentido contrario, la disminución o el cese del uso de un determinado grupo de antimicrobianos puede acompañarse de una disminución paralela de la resistencia (Seppälä 1997). Chen et al. encontraron una relación significativa entre la hospitalización en los 360 días previos a la bacteriemia y el aislamiento de un patógeno multirresistente. Observaron que tras la colonización de un paciente por una bacteria multirresistente la recuperación de la flora sensible tenía una evolución lineal de un 17% mensual desde la fecha de alta. A los 3 meses los pacientes aún tenían una probabilidad de un 57,2% de estar colonizados (Chen 2008). Además, el uso de un antimicrobiano puede seleccionar cepas resistentes a otros compuestos que compartan con él un mismo mecanismo de entrada o acción (Enne 2001). Estas razones también ayudan a comprender por qué en ciertos casos las mayores tasas de resistencia no se observan necesariamente con los antimicrobianos más frecuentemente empleados (Martínez-Martínez 2010).



Las resistencias se ponen de manifiesto mediante el antibiograma, que determina de forma cuantitativa la actividad in vitro de los antimicrobianos. Estos procedimientos permiten definir la concentración mínima inhibitoria o CMI, que es la cantidad de antimicrobiano (expresada en mg/l o en µg/ml) capaz de inhibir el crecimiento in vitro de 10⁵ bacterias/ml en condiciones estandarizadas.

Teniendo en cuenta también aspectos farmacológicos y clínicos, varios comités como el CLSI en Estados Unidos (<http://www.clsi.org>) y el EUCAST en Europa (http://www.escmid.org/sites/index_f.asp?par=2.4), han definido puntos de corte para establecer categorías clínicas (sensible, intermedio y resistente), que predicen la probabilidad de éxito o de fracaso terapéutico al emplear un determinado antimicrobiano. Diversos estudios han demostrado que la predicción de fracaso para cepas resistentes es mayor que la predicción de éxito para cepas sensibles.

1.2.1 Resistencia antibiótica en bacilos gramnegativos

Los bacilos gramnegativos (BGN) causan aproximadamente del 25 al 60% de las bacteriemias dependiendo del área geográfica, del tipo de paciente o del ámbito (hospitalario o comunitario). En algunos estudios causan más del 60% tanto en BC como en BRCS (Albrecht 2006, Cisneros 2007, Rodríguez-Créixems 2008). Este predominio puede relacionarse con bacteriemias de foco urinario y, menos con bacteriemias relacionadas con dispositivos intravasculares típicas del hospital (Diekema 2003, Rodríguez-Créixems 2008).



Las principales comorbilidades en pacientes con bacteriemia por BGN suelen consistir en trasplante de médula ósea, insuficiencia hepática, hipoalbuminemia, trasplante de órganos sólidos, diabetes, hemodiálisis, EPOC, tratamiento con glucocorticoides, retención urinaria, cirugía reciente urogenital, biopsia prostática y colangiopancreatografía retrógrada endoscópica.

Los problemas de resistencia más relevantes que afectan a los bacilos gramnegativos son la resistencia a betalactámicos mediada por la producción de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE), la resistencia a carbapenemas mediada por la producción de carbapenemasas y el incremento de la resistencia a fluoroquinolonas (Cantón 2006). En nuestro país casi el 80% de los aislamientos de *E. coli* mostraron resistencias a algún antibiótico y un 16,5% fueron cepas multirresistentes (Picazo 2006, Diekema 2008). Cabe destacar el alto porcentaje (20,9%) de cepas no sensibles a amoxicilina-clavulánico. En un estudio multicéntrico realizado en 42 hospitales españoles, la tasa de resistencia a este antibiótico de los *E. coli* procedentes de bacteriemias se incrementó del 9,3% en 2003 al 15,4% en 2006, lo que afectó mayoritariamente a aislamientos comunitarios (Oteo 2008). La proporción global de cepas de *E. coli* con resistencia a cefalosporinas de tercera generación, sobre todo productoras de BLEE, ha aumentado de forma alarmante en los últimos años (Hernández 2003). Según el segundo estudio multicéntrico realizado en España, la prevalencia de *E. coli* BLEE oscila entre el 0,4 y el 20% (Díaz 2009). En [c3]este trabajo el 67,2% de las cepas de



E. coli productoras de BLEE fueron de origen comunitario, porcentaje superior al 51% observado en el año 2000 (Hernández 2003). Evaluando bien los casos, la mayoría de los pacientes habían tenido contacto con la asistencia sanitaria y sólo el 31,5% de

las cepas de *E. coli* productoras de BLEE procedían de infecciones estrictamente comunitarias. Según los datos del estudio EARSS la tasa actual de resistencia a cefalosporinas de tercera generación se sitúa en torno al 10%. Así mismo, se ha observado un aumento progresivo desde el año 2001 en casi todos los países europeos y, concretamente, en España se pasó del 1% de cepas resistentes en 2001 hasta el 9% en 2008 (Diekema 2008). Este contexto microbiológico supone un reto para la prescripción adecuada de antibióticos de forma empírica (Wimmer 2012).

1.2.1.1 *Enterobacterias productoras de β -lactamasas de espectro extendido*

Las enterobacterias productoras de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) están ampliamente distribuidas en los distintos países aislándose tanto en infecciones del ámbito comunitario como del hospitalario. Las infecciones por estos microorganismos se asocian a tasas altas de mortalidad, estancias hospitalarias más largas y mayor gasto hospitalario (Rodríguez-Baño 2006, Cisneros 2007).

Algunos de los factores de riesgo para la adquisición nosocomial de *Enterobacteriaceas* productoras de BLEE son padecer enfermedades graves, hospitalización prolongada, permanencia prolongada en UCI, procedimientos



invasivos, presencia de catéteres intravasculares, nutrición parenteral, ventilación mecánica, catéter urinario, gastrostomía, yeyunostomía, sonda nasogástrica, edades extremas de la vida, estancia en centro de hemodiálisis, trasplante de órganos sólidos o con precursores hematopoyéticos, úlceras de decúbito, desnutrición y bajo peso al nacer.

La prevención de las infecciones hospitalarias por estos microorganismos pasa por el aumento del uso de mecanismos de barrera y la restricción del uso de cefalosporinas de tercera generación y quinolonas (Rodríguez-Baño 2006, Cisneros 2007, Bonilla 2010).

Los factores de riesgo de las infecciones por estos microorganismos en la comunidad son el tratamiento previo antibiótico, los corticoides y la presencia de gastrostomía o yeyunostomía. La terapia de elección en las infecciones severas por microorganismos productores de BLEE es una carbapenema. Los más usados son imipenem, meropenem y etarpenem. Cefepime a altas dosis (2g/8h iv) puede ser efectivo si los BLEE son sensibles in vitro. Se ha visto también frecuentemente asociada la resistencia a aminoglucósidos y fluorquinolonas (Rodríguez-Baño 2006, Cisneros 2007).



1.2.1.2 Gramnegativos resistentes a fluorquinolonas

La adquisición de la resistencia a estos antibióticos se produce por la mutación de los genes bacterianos o por la adquisición de plásmidos mutados (Hooper 1999). Se cree que las dosis relativamente bajas y la duración prolongada del tratamiento con quinolonas favorecen estas resistencias (Tam 2007), además de su uso en animales como ocurre en el caso del *Campylobacter*. Se ha encontrado también un aumento de las resistencias a fluorquinolonas en cepas de *Campylobacter jejuni* productoras de diarrea en pacientes con o sin historia de viajes al extranjero (Smith KE 1999).

Algunas cepas de *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* y *Enterobacter*, entre otras, adquieren la resistencia mediante plásmidos que expresan proteínas Qnr protectoras de la síntesis del DNA bacteriano ante la acción de estos antibióticos (Robicsek 2006, Pitout 2008). La resistencia que producen a quinolonas es de bajo nivel, aunque habitualmente también producen resistencia frente a otros grupos de agentes antibacterianos. En algunas cepas se puede combinar este tipo de resistencia adquirida mediante plásmidos con la resistencia adquirida por la mutación directa del genoma bacteriano, lo que conduce a resistencia a quinolonas de alto nivel junto a resistencia frente a otros grupos farmacológicos. La acumulación de mutaciones puede conducir así a la formación de cepas altamente resistentes y de muy difícil tratamiento.



1.2.1.3 Resistencias antibióticas en *Pseudomonas aeruginosa* (BGN no fermentador)

Pseudomonas aeruginosa puede causar BC en pacientes con factores de riesgo como neutropenia, neoplasias en tratamiento quimioterápico y patologías pulmonares crónicas como la fibrosis quística y las bronquiectasias (Kang 2003).

Las resistencias antibióticas de *P. aeruginosa* pueden afectar a la mayoría de los agentes betalactámicos antipseudomónicos, fluorquinolonas y aminoglucósidos. El mayor problema terapéutico en esta especie es la resistencia a carbapenemas, que en nuestro país está en torno al 14% (Picazo 2006).

La resistencia a las fluorquinolonas se produce por mutación de genes. Algunas son mutaciones que conducen a la alteración de la permeabilidad de la membrana (Livermore 2001) y otras pueden conducir al fenotipo MDR, adquiriendo *P. aeruginosa* la capacidad de producir betalactamasas (BLEE) y además resistencia a quinolonas y aminoglucosidos (Paterson 2005). La adquisición de BLEE supone la resistencia a la ceftazidima, principal betalactámico anti-pseudomona, y también disminución de susceptibilidad al imipenem y a la cefepima.

A veces la resistencia puede ser a todos los agentes antipseudomónicos, lo que se conoce como fenotipo panresistente, extremadamente difícil de tratar, que nos sitúa en un escenario similar al de la era preantibiótica (Bonomo 2006) y que algunos



estudios han relacionado con un peor pronóstico de estas bacteriemias (Micek 2005).

1.2.2 Resistencia antibiótica en los cocos grampositivos

1.2.2.1 *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina

Las primeras epidemias de SARM se produjeron a principios de los años 60. La bacteria se aisló por primera vez en 1961 poco después de la introducción de la meticilina (Barber 1961, Benner 1968). En aquellos años probablemente existía un único clon de SARM pero ya después, en 2004, fueron identificados hasta 6 clones distintos diseminados por todo el mundo diferenciándose así los CCSmec del I al VI (Oliveira 2001, Crisóstomo 2001, Enright 2002, Ito 2004). Este fenómeno ha producido un aumento de su prevalencia tanto en la comunidad como en el medio hospitalario. Actualmente SARM, que es el patógeno aislado más frecuentemente en las infecciones hospitalarias, cuenta con una prevalencia de hasta el 60% en las unidades de cuidados intensivos (UCI) de Estados Unidos (National Nosocomial Infections Surveillance System 2004).

En España, desde 1993 a 2005, se ha observado un incremento en el porcentaje de SARM tanto en el ámbito comunitario como el hospitalario, lo que ha supuesto un incremento desde el 7,2% al 34,8% en el caso de las infecciones comunitarias en ese periodo y del 13 al 28,9% en el global de las bacteriemias por *Staphylococcus aureus*



(Vaqué 2005). La tasa global de SARM en España se sitúa torno al 29% (Picazo 2006, Cuevas 2008).

La resistencia a metilicina es mediada por una proteína ligadora, llamada PBP-2^a, codificada por el gen *mecA* y que evita la unión del betalactámico con la bacteria. Este gen está localizado en un elemento móvil llamado cassette cromosómico estafilocócico (CCSmec; Tacconelli 2004, Millán 2010).

Las infecciones por SARM comunitarias difieren de las asociadas al ámbito hospitalario tanto en las manifestaciones clínicas como en su epidemiología molecular y además son típicamente sensibles a clindamicina (Benner 1968).

Las primeras infecciones comunitarias por SARM se detectaron al inicio de los años 80 en usuarios de drogas por vía parenteral (Saravolatz 1982). Desde entonces han llegado a ser una causa frecuente de infecciones cutáneas y de los tejidos blandos en Estados Unidos (Moran 2006, Hersh 2008).

Analizando las bacteriemias por SARM ocurridas en el ámbito hospitalario entre 2000 y 2006, se ha visto que el número total de bacteriemias de las que es responsable este microorganismo ha permanecido estable y que en las 208 cepas aisladas y tipadas molecularmente, las bacteriemias comunitarias han aumentado su proporción respecto a las bacteriemias nosocomiales, pasando del 24 al 49% (Popovich 2008).



El principal reservorio de SARM lo constituyen los propios pacientes colonizados. El principal mecanismo de transmisión es el contacto directo, lo que se produce frecuentemente de manera cruzada entre pacientes y personal sanitario a través de las manos y guantes. El uso de antimicrobianos, sobre todo de cefalosporinas y quinolonas, favorece también la diseminación. Dado que la colonización por SARM puede ser muy duradera, los pacientes que se han colonizado en un contacto previo con el medio sanitario, pueden presentar mucho tiempo después una infección por este microorganismo (Cosgrove 2003, Fowler 2005, Rodríguez-Baño 2008, Naber 2009). Las cepas comunitarias se transmiten más frecuentemente por contacto directo con individuos infectados o colonizados aunque también pueden transmitirse por fómites contaminados e incluso por animales domésticos portadores. La edad avanzada, el contacto con el ámbito hospitalario, el residir en centros de larga estancia, la diabetes, el tratamiento con hemodiálisis, el uso de drogas por vía parenteral, la infección por HIV y el uso reciente de antibióticos, entre otros, son factores de riesgo para la adquisición del SARM en la comunidad (Cosgrove 2003, Fowler 2005, Rodríguez-Baño 2008, Naber 2009).

Otro aspecto de interés es la aparición de las primeras cepas de SARM aisladas en pacientes con susceptibilidad reducida a la vancomicina (con CMI para vancomicina de 8 µg/mL). El primer caso de un paciente infectado por *S. aureus* de sensibilidad intermedia a vancomicina (VISA en inglés) o a glucopéptidos (GISA) fue descrito en



Japón en 1997 (Hiramatsu 1997), desde entonces han aparecido varios casos más, generalmente en pacientes sometidos a hemodiálisis, con infecciones profundas o asociadas a material protésico o con tratamientos prolongados con vancomicina (Bates 1990, Fridkin 2001).

1.2.2.2 Resistencias antibióticas en el género *Enterococcus*

Estos organismos producen alfa, beta o gamma hemolisinas en el ágar sangre y se diferencian de los estreptococos por su capacidad para crecer en medios que contienen azida sódica, azul de metileno o cloruro sódico al 6,5%. El enterococo forma parte de la flora habitual del tubo digestivo y tracto biliar y en ocasiones también se encuentra colonizando la orofaringe, vagina, uretra masculina, región perianal o tejidos blandos (Murray 1990, Graninger 1992).

En España, la prevalencia de *Enterococcus* resistentes a los glucopéptidos es baja y se sitúa en torno al 2,2% (Picazo 2006). Esta resistencia, que es de alto nivel, se debe a la presencia en estas bacterias de los genes vanA, vanB y vanC. Por el contrario, al igual que sucede en otros países, la proporción de *Enterococcus faecium* resistente a ampicilina (75%) es muy elevada (Cercenado 2011), como lo fue también la resistencia de alto nivel a aminoglucósidos (Picazo 2006, Cercenado 2011).



Universidad Autónoma de Madrid
Facultad de Medicina
2015

*Presentación clínica, etiología y pronóstico de dos
cohortes de bacteriemia extrahospitalaria*

M^a Pilar Sanz Carabaña

En conclusión, parece demostrado que las infecciones por enterococos rara vez ocurren en gente sana y muchos estudios sugieren que son marcadores de procesos patológicos subyacentes graves (Gulberg 1989).



1.3 PRESENTACIÓN CLÍNICA

En 1992 el comité del Colegio Americano de medicina torácica y la Sociedad de Medicina de cuidados críticos (American College of Chest Physicians Society of Critical Care Medicine 1992) alcanzaron un primer consenso, logrando unificar la terminología empleada hasta entonces para la definición de sepsis. Posteriormente, y de forma periódica, se siguen revisando estos conceptos y creando guías con las últimas recomendaciones internacionales para el tratamiento de la sepsis grave con el objetivo de disminuir su elevada mortalidad.

La última campaña para sobrevivir a la sepsis se desarrolló en 2012 (Dellinger 2013) y permitió revisar las recomendaciones del año 2008. Una de las acciones del grupo fue establecer una serie de definiciones para mejorar la eficiencia del trabajo.

1.3.1 Gravedad clínica y pronóstico de la bacteriemia

1.3.1.1 Situación clínica basal

Tanto la edad como la comorbilidad son factores que pueden influir en el pronóstico de la bacteriemia (Soogard 2008). La influencia de la edad avanzada en el pronóstico de la bacteriemia ha dado resultados dispares en distintos estudios. Raymond et al., describieron mortalidad creciente en función de la edad (Raymond 2006). Los ancianos suelen presentar menos signos de sepsis lo que dificulta el



diagnóstico inicial, y presentan mayor riesgo de fallo multiorgánico y mayor proporción de infección del tracto urinario y respiratorio (Lee 2007).

La comorbilidad hace referencia a las enfermedades crónicas que padece el paciente en el momento de presentar una infección aguda y que influyen en la expresión clínica de la enfermedad (Charlson 1987). El índice de Charlson, usado para este propósito y validado por diferentes estudios (De Groot 2003, Southern 2004), define diversas condiciones clínicas que predicen la mortalidad al año. Consta de 19 comorbilidades predefinidas a las que se asigna un valor. Una misma enfermedad aguda puede presentar características diferentes en cada individuo, determinando la gravedad y el pronóstico, lo que también guarda relación con la reserva orgánica individual.

Las bacteriemias en pacientes VIH se han relacionado con una mayor mortalidad. Esta situación ha mejorado al disponer de tratamiento antiviral eficaz, siendo ahora tanto la incidencia de bacteriemia como el pronóstico similares a la de los pacientes seronegativos (Rodríguez-Creixens 2008). Estos pacientes presentan una tasa de mortalidad cruda del 9-43% y atribuible del 25% aproximadamente. En estudios multivariantes, los factores asociados con un peor pronóstico han sido: cifras de $CD4 < 100/mm$, $APACHE II > 15$, shock e hipoalbuminemia (Krumholz 1989, Wang 2004).



La mortalidad de la bacteriemia aún sigue siendo elevada en neutropénicos (15-25%) a pesar del tratamiento profiláctico y empírico. En los pacientes neutropénicos el tratamiento inadecuado empeora el pronóstico de forma más intensa que en los inmunocompetentes (González-Barca 1999). Los factores pronósticos que se asocian a pacientes con bacteriemia y neutropenia, evidenciados por diversos estudios, son shock al inicio, neumonía, progresión tumoral, ausencia de profilaxis con quinolonas, índice de Karnofsky menor de 70 y p[C4]adecer más de un foco de infección (González-Barca 1999, Velasco 2009).

La incidencia y la gravedad de la bacteriemia en receptores de trasplante de órgano sólido varían en función del órgano trasplantado. La mortalidad de la bacteriemia precoz suele ser superior en el trasplante cardíaco y hepático respecto a la del trasplante renal (Wagener 1992). La mortalidad cruda por bacteriemia en pacientes con trasplante de órgano hematopoyético varía en función del agente causal. Una mayor mortalidad ha sido descrita en bacteriemias por *B. fragilis* (50%), *P. aeruginosa* (40%), especies de *Enterobáct*, *Citrobacter* y *Serratia* (25%, Colin 2001, Cisneros 2007).

Se estima que los pacientes diabéticos presentan una mortalidad que cuadruplica la del resto y mayor tendencia a presentar sepsis de origen desconocido y complicaciones sépticas (Cisneros 2005, Stoeckle 2008). Sin embargo, un estudio



reciente no ha evidenciado diferencias en la respuesta hemodinámica e inflamatoria ni en la mortalidad (Stegenga 2010).

Los pacientes con bronconeumopatía crónica presentan mayor vulnerabilidad respecto a las bacteriemias y neumonías bacteriémicas pero estas no se asocian con un peor pronóstico vital (Rubin 1999, Calbo 2009).

Los pacientes con cirrosis presentan predisposición al desarrollo de bacteriemias y peritonitis espontánea debido a la circulación colateral y a la afectación del sistema reticuloendotelial (Guarner 2005). La aparición de bacteriemia de repetición es un signo de mal pronósticos a medio y corto plazo en estos pacientes (Chen 2009, Thulstrup 2000).

Los pacientes con insuficiencia renal crónica también presentan un riesgo elevado de bacteriemia (Naqvi 2006). El riesgo de mortalidad por bacteriemia es mayor en aquellos pacientes que presentan de base una creatinina > 3mg/dl (Shmuely 2000).

La clasificación de McCabe y Jackson en enfermedades de base no fatales (no es esperable la muerte en 5 años), últimamente fatales (la muerte es esperable entre 3 meses y 5 años) y rápidamente fatales (la muerte es esperable en menos de 3 meses) constituye una herramienta sencilla y eficaz para prever el pronóstico vital de estos pacientes (McCabe 1962).



1.3.1.2 Gravedad del paciente debida a la bacteriemia

La gravedad clínica al diagnóstico es un factor pronóstico importante que también condiciona la estancia en UCI y el desarrollo de complicaciones como shock séptico, insuficiencia respiratoria o fallo multiorgánico (Vincent 1996, Blot 2002, Vallés 2003, Martin 2003). Existen escalas de gravedad clínica del paciente como la del APACHE II (Knaus 1985). [C5] El riesgo de empeoramiento de la respuesta inflamatoria es mayor en los pacientes tratados con antibiótico inadecuado (Garnacho-Montero 2003). Las discrepancias entre diferentes estudios de los factores asociados a una mayor mortalidad por bacteriemia pueden deberse a diferencias poblacionales y de metodología de estudio de la gravedad clínica.

La escala de Pitt es un índice validado para pacientes con bacteriemia que predice la probabilidad de muerte en función de la situación de gravedad aguda del paciente. Se recoge la peor puntuación de variables sencillas (temperatura, tensión arterial, ventilación mecánica, insuficiencia cardíaca y estado mental). Se ha mostrado predictor de mortalidad en varios estudios de bacteriemias por diferentes microorganismos (Paterson 2004, Sanz 2006).

Rhee et al. compararon la eficacia del índice de Pitt, de Charlson y del APACHE II como predictores de mortalidad por sepsis en pacientes ingresados en UCI. Encontraron que los tres índices se correlacionaban de manera independiente con la mortalidad; que el APACHE II y el score de Pitt están relacionados de manera



positiva con la mortalidad por sepsis de adquisición en UCI; que el score de Pitt es mejor predictor de la tasa de mortalidad por sepsis y además más sensible y específico que el APACHE II y que el índice de Charlson (Rhee 2009).

1.3.2 Etiología de la bacteriemia e impacto en el pronóstico

Desde hace décadas se sabe que las bacteriemias por determinados microorganismos se asocian a una mayor mortalidad (Wisplinhoff 2004). En ocasiones, un pronóstico desfavorable se ha atribuido a un tratamiento inadecuado (*S. aureus*, *P. aeruginosa*, hongos y bacteriemias polimicrobianas) y en otras a factores virulentos del patógeno y a la respuesta inflamatoria que este origina en el hospedador (McArthur 2003). En el estudio de Diekema et al. se evidenció una mayor mortalidad cruda en infecciones debidas a levaduras (44%) y a los anaerobios (41%, Diekema 2002). En el estudio de Harbarth et al., la mortalidad global era del 27-37% con amplias diferencias según la etiología de la bacteriemia, siendo del 21% para ECN y del 39% para la bacteriemia por *P. aeruginosa* y *Cándida spp.* (Harbarth 2003). *S. aureus*, BGN resistentes a antimicrobianos y *Cándida spp.* son los patógenos con peor pronóstico. Sin embargo, otros como ECN, *S. pneumoniae* y *E. coli* parecen asociarse a menor mortalidad (Ibrahim 2000, McArthur 2003, Diekema 2002, Harbarth 2003, Kollef 1999).

S. aureus es una de las principales causas de bacteriemia y se asocia a una mortalidad de entre el 20 al 40% en diferentes estudios (McArthur 2003, Jensen



2002, González-Barca 2002). Esta elevada mortalidad guarda relación con un mayor riesgo para desarrollar endocarditis y focos a distancia. La endocarditis por *S. aureus* se caracteriza por una elevada incidencia de fenómenos embolígenos, ictus, bacteriemia persistente y fallecimiento en comparación con otras etiologías (Fowler 2005). La incidencia de bacteriemia por *S. aureus* y sus complicaciones han aumentado en los últimos años debido al aumento de procedimientos invasivos, infección por VIH, cáncer o trasplantes, y al aumento de la resistencia antibiótica (Cosgrove 2003, Naber 2009). Los ancianos, la presencia de endocarditis en no ADVP, la adquisición nosocomial, el shock, el tratamiento empírico inapropiado, la neutropenia por cáncer y el origen respiratorio o no filiado aumentan la mortalidad (Jeunssen 2002, González-Barca 2002).

P. aeruginosa y *A. baumannii* son algunos de los bacilos gramnegativos que suelen producir mayor mortalidad. *P. aeruginosa* es un importante patógeno nosocomial, especialmente en individuos inmunocomprometidos como pacientes con infección VIH muy avanzada o neutropénicos y en pacientes con fibrosis quística, bronquiectasias y enfermedad pulmonar obstructiva crónica avanzada (Vidal 1996). La frecuencia de resistencia a carbapenemas, piperacilina/tazobactam, cefalosporinas antipseudomónicas y ciprofloxacino en hospitales españoles se sitúa entre el 5 y el 25% (EARSS 2008). La transmisión cruzada por parte de los sanitarios y el elevado uso de antimicrobianos son determinantes para la aparición de resistencias. Durante el tratamiento puede producirse selección de mutantes



resistentes preexistentes o desrepresión de mecanismos de resistencia no expresados (resistencia secundaria, Vidal 1996). Dado el alto nivel de resistencias de *P. aeruginosa* y que es clínicamente indistinguible de otras infecciones por bacterias gramnegativas, en muchas ocasiones el tratamiento empírico es inadecuado.

A. baumannii se ha convertido en uno de los mayores patógenos nosocomiales y se asocia a gran morbilidad. Se han llegado a identificar cepas resistentes a todos los antibióticos disponibles (Rodríguez-Baño 2003). En los últimos años se ha descrito la infección por *A. baumannii* en pacientes ancianos, con comorbilidades y en la bacteriemia relacionada con los cuidados sanitarios, con una mortalidad cruda superior al 50%. La terapia inapropiada, el shock séptico y una gran comorbilidad se relacionan con un peor pronóstico (Rodríguez-Baño 2003).

Enterobacter spp. es un patógeno que aparece con cierta frecuencia en las bacteriemias nosocomiales. No está demostrado que produzca una mortalidad superior a la de otras bacterias (Blot 2003). En relación al tratamiento empírico del *Enterobacter* spp. es importante considerar que cada vez se aíslan más cepas hiperproductoras de la betalactamasa AmpC, lo que le confiere resistencia a cefalosporinas de tercera generación y a penicilinas con inhibidores de las betalactamasas (Marcos 2008).



1.3.3 Impacto de la resistencia antimicrobiana en el pronóstico de las bacteriemias

Las infecciones causadas por microorganismos resistentes suelen producir mayores tasas de fracaso terapéutico y, en los casos de las infecciones graves, mayor mortalidad. El incremento de las resistencias antimicrobianas de bacterias como SARM, ECN, *Enterococcus*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii* y enterobacterias productoras de BLEE o carbapenemasas ha condicionado un incremento en el número de pacientes que reciben inicialmente un tratamiento inadecuado (Kollef 2000, Harbarth 2003). Además, las bacteriemias por especies resistentes se asocian con una mayor mortalidad, estancias más prolongadas y mayor coste económico (Kollef 2002).

El SARM produce mayor mortalidad que las cepas sensibles y esta se mantiene en los análisis multivariantes llevados a cabo. Esta mayor mortalidad se ha atribuido a la mayor virulencia del microorganismo resistente, eficacia disminuida de la vancomicina y retraso en el tratamiento antibiótico adecuado (Cosgrove 2003). En un estudio reciente realizado en nuestro país se describió el “efecto creep” que consiste en un peor pronóstico de los pacientes infectados con CMI $>2\mu\text{g/mL}$ (Soriano 2008). Este trabajo ha condicionado cambios en el tratamiento empírico y dirigido en los casos de bacteriemia y endocarditis con sospecha de estar causados por SARM. El retraso en inicio del tratamiento empírico es un factor predictor de mortalidad muy importante que se podría mejorar con un poco de esfuerzo por



parte de los clínicos (Lodise 2003).

El enterococo resistente a vancomicina (ERV) es poco frecuente en España (EARSS 2008). En EEUU se ha objetivado que la mortalidad era significativamente mayor en los pacientes con infecciones por ERV que en los que eran sensibles (Goosens 1998).

Los pacientes con bacteriemia por *E. coli* multirresistente suelen presentar menor frecuencia de tratamiento empírico adecuado y también mayor mortalidad (Peralta 2007). En otros estudios se ha evidenciado un peor pronóstico en cepas productoras de BLEE en comparación con las sensibles (Ho 2002, Cheong 2007).

1.4 TRATAMIENTO

En general hay dos objetivos fundamentales, uno es el inicio precoz del tratamiento antibiótico y el otro que en aquellos pacientes con hipoperfusión tisular inducida por sepsis (definida como hipotensión que persiste después de la sobrecarga líquida inicial o cuando la concentración de lactato en sangre es ≥ 4 mmol/L) se inicie también precozmente la reanimación con reposición de fluidos. Una vez puestos en marcha estos dos objetivos prioritarios se debe controlar la fuente de la infección, lo que puede requerir cirugía o la retirada, si está presente, de un dispositivo vascular.



1.4.1 Tratamiento antibiótico

El principal objetivo del tratamiento, cuando se diagnostica una sepsis grave o shock séptico, es el inicio precoz del antibiótico intravenoso efectivo (mejor en la primera hora). Aunque el empleo restrictivo de antibióticos es una estrategia importante en la reducción de las resistencias y costes, no es apropiado para el manejo de la sepsis grave y/o el shock séptico hasta que se aíse el patógeno o patógenos causales, por lo que en estos cuadros graves se debe utilizar antibioterapia de amplio espectro. En el caso del shock séptico, cada hora de demora en su administración se asocia con un aumento medible de la mortalidad según diversos estudios. En ellos también se aboga por el inicio precoz de la antibioterapia si la sepsis es severa, de manera que la extracción de los hemocultivos no debe demorar su inicio más allá de 45 minutos (Sanz 2006, Cisneros 2007).

En el último consenso internacional se recomienda iniciar el tratamiento empírico con uno o más fármacos que hayan demostrado su actividad contra todos los patógenos probables (bacteriano, fúngico o vírico) y alcanzar concentraciones adecuadas en los tejidos que presumiblemente sean el origen de la infección. Además se debe evaluar diariamente el tratamiento con vistas a una posible reducción de la dosis (Kollef 1999, Kumar 2006, Dellinger 2013).

La elección del antibiótico empírico dependerá de aspectos como la edad del paciente, sus antecedentes, comorbilidades, infecciones previas por gérmenes



resistentes, intolerancia a fármacos, tratamiento antibiótico en los tres meses previos y síndrome clínico. Se debe evitar usar fármacos que se administraron recientemente y tener en cuenta también la prevalencia de los patógenos bacterianos de la zona, así como sus datos de sensibilidad tanto en la comunidad como en el hospital, ya que la prevalencia de bacterias resistentes puede ser importante (Sanz 2006, Cisneros 2007). Las causas más comunes de shock séptico en pacientes hospitalizados son las infecciones por bacterias grampositivas, seguidas por las gramnegativas y las infecciones bacterianas mixtas. Se prestará especial atención a la virulencia y creciente prevalencia de *Staphylococcus aureus* resistente a oxacilina (metilicina) y a los bacilos gramnegativos resistentes a betalactamasas de amplio espectro y carbapenémicos (Kollef 1999, Kumar 2006, Sanz 2006, Cisneros 2007).

Fundamentalmente, para la elección del régimen empírico se debe tener en cuenta si hubo contacto previo con el medio sanitario y/o si el debut es como sepsis severa/shock séptico.

La duración recomendada del tratamiento antibiótico oscila entre 7 a 10 días si la fuente de la infección está controlada; se puede sobrepasar este tiempo en aquellos casos con respuesta clínica lenta, foco de infección no drenado, bacteriemia por *Staphylococcus aureus*, en algunas infecciones fúngicas o víricas, y en algunos casos de pacientes inmunodeprimidos. Resulta obvio recalcar que no se deben utilizar



fármacos antibacterianos en pacientes con estados inflamatorios graves de causa no infecciosa (Dellinger 2013). Una vez conocidos los resultados microbiológicos hay que ajustar el tratamiento al antibiograma eligiendo los antibióticos más sencillos y con espectro más estrecho para evitar la aparición de resistencias (Kollef 1999, Kumar 2006, Sanz 2006, Cisneros 2007). La existencia de niveles bajos de procalcitonina, o biomarcadores similares, resultan de ayuda para decidir la retirada de los antibióticos empíricos en pacientes que no tienen evidencia de infección (Becker 2008).

1.4.2 Tratamiento apropiado: impacto en el pronóstico de la bacteriemia

La prescripción de un tratamiento antibiótico eficaz es uno de los objetivos primordiales en el manejo de los pacientes con bacteriemia. Una serie de trabajos demuestran la influencia del tratamiento en la supervivencia del paciente (Garnacho-Montero 2003, Harbarth 2003, MacArthur 2003, Valles 2003). Otros estudios no han podido evidenciar esta relación (Rello 1994, Vallés 1997, Sanz 2006, Ammerlaan 2009) ya que al ser de naturaleza observacional, no permiten establecer relación causa-efecto entre el tratamiento empírico adecuado y un peor pronóstico.

Entre las variables relacionadas con la prescripción inadecuada han sido identificadas la infección fúngica y el tratamiento antibiótico en el mes previo (Garnacho 2008), demostrándose también una estancia hospitalaria más



prolongada. Entre los factores de riesgo encontrados para recibir un tratamiento empírico inadecuado en pacientes con BC figuran la administración previa de antibióticos, la severidad clínica y la edad del paciente (más riesgo en ancianos) (Kollef 1999). Parece que el valor pronóstico del tratamiento empírico puede variar en función de las características del hospedador y del cuadro clínico. Harbarth et al. concluyeron que el tratamiento antimicrobiano empírico no estaba asociado de manera independiente con un incremento de la mortalidad en el caso de pacientes con infecciones no graves. También identificaron variables que aumentaban el riesgo de tratamiento inadecuado: infección nosocomial, infección originada por patógeno multirresistente e infección fúngica o enterocócica (Harbarth 2003).

En el estudio de Kumar et al. se concluye que el tratamiento con un antibiótico adecuado en la primera hora de hipotensión del paciente con shock séptico se asociaba con una menor mortalidad. Se demostró que cada hora de retraso en el inicio de este tratamiento durante las primeras 6 horas se asociaba con un incremento de mortalidad por hora del 8%. Sin duda, lo más llamativo de este trabajo es que solo el 50% de los pacientes con shock séptico recibieron un tratamiento antimicrobiano adecuado en las primeras 6 horas de hipotensión (Kumar 2006). Este resultado indica las dificultades en administrar un tratamiento adecuado de forma rápida y su relación con el pronóstico vital. Los factores de riesgo descritos en este trabajo, para el retraso en la administración de un tratamiento apropiado, incluyen la toma previa de antibióticos, el origen



nosocomial, la presencia de catéter intravascular, la no participación de un especialista en enfermedades infecciosas, las infecciones debidas a enterococo, *Cándida* spp., bacilos gramnegativos y las bacteriemias polimicrobianas (McDonald 2005, Kumar 2006, Kollef 2000).

En el estudio de McDonald se puso de manifiesto que los pacientes con bacteriemia asociada a los cuidados sanitarios (especialmente los que habían estado ingresados durante los 3 meses previos) presentaban una probabilidad tres veces mayor de recibir tratamiento inadecuado que los que tenían BC. Este autor sugiere algunas acciones que podrían reducir el riesgo de tratamiento inapropiado como son la consulta a un especialista de enfermedades infecciosas, el uso de guías de práctica clínica de manejo de antimicrobianos y de métodos rápidos de identificación microbiológica (Kollef 2000).

Otro aspecto importante a considerar en relación al tratamiento y al pronóstico, es alcanzar los objetivos farmacocinéticos y farmacodinámicos en cada uno de los síndromes infecciosos. Múltiples estudios han descrito los términos PK/PD, predictores de mayor eficacia para cada antibiótico. En algunos casos (aminoglucósidos) se persiguen niveles pico muy elevados y en otros (betalactámicos) mayores tiempos de concentración plasmática del antibiótico por encima de la CMI (Rybak 2006). El conocimiento de la relación PK/PD, predictiva de mayor eficacia para cada antibiótico, debe ser tenido en cuenta en la planificación



del tratamiento antimicrobiano.

1.4.3 Control del foco

Después de la reanimación inicial satisfactoria se debe localizar la fuente de la infección y controlarla, a ser posible, en las primeras 12 horas (Moss 1996, Boyer 2009). En general en un cuadro septicémico severo se debe utilizar la intervención efectiva asociada con el menor traumatismo fisiológico (drenaje percutáneo en lugar de quirúrgico para un absceso, por ejemplo). Las intervenciones para el control de la fuente pueden causar complicaciones adicionales como hemorragias, fístulas, lesiones involuntarias de órganos, etc. Ejemplos de focos de infección susceptibles de ser controlados son los abscesos intrabdominales, la colangitis, pielonefritis en el contexto de obstrucción de la vía urinaria o la isquemia intestinal (Kollef 1999, Kumar 2006, Sanz 2006, Cisneros 2007).



Universidad Autónoma de Madrid
Facultad de Medicina
2015

*Presentación clínica, etiología y pronóstico de dos
cohortes de bacteriemia extrahospitalaria*

M^a Pilar Sanz Carabaña

2.HIPÓTESIS Y OBJETIVOS



2.1 HIPÓTESIS

1. La incidencia de bacteriemia extrahospitalaria producida por bacterias resistentes se ha incrementado durante los últimos años.
2. Este posible aumento de la resistencia antibiótica incrementa el riesgo del tratamiento empírico inadecuado y de la mortalidad.

2.2 OBJETIVO PRINCIPAL

Evaluar la evolución de las características clínicas y microbiológicas, del tratamiento antibiótico y del pronóstico de la bacteriemia extrahospitalaria entre los años 1998 y 2011.

2.3 OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Conocer las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes con bacteriemia extrahospitalaria en función del período de estudio y del tipo de bacteriemia (relacionada con el sistema sanitario o estrictamente comunitaria).
2. Describir el foco originario de bacteriemia en función del tipo de bacteriemia.
3. Conocer la etiología, resistencias antibióticas y proporción de pacientes con



Universidad Autónoma de Madrid
Facultad de Medicina
2015

*Presentación clínica, etiología y pronóstico de dos
cohortes de bacteriemia extrahospitalaria*

M^a Pilar Sanz Carabaña

tratamiento antibiótico empírico inadecuado en función del período de estudio y del tipo de bacteriemia.

4. Describir las diferencias en la prescripción antibiótica empírica entre los dos periodos del estudio y su influencia sobre la adecuación del tratamiento antibiótico.
5. Identificar los factores clínicos pronósticos de mortalidad en los pacientes con bacteriemia extrahospitalaria.



Universidad Autónoma de Madrid
Facultad de Medicina
2015

*Presentación clínica, etiología y pronóstico de dos
cohortes de bacteriemia extrahospitalaria*

M^a Pilar Sanz Carabaña

3.MATERIAL Y MÉTODOS



3.1 DISEÑO

Estudio prospectivo observacional de dos cohortes de pacientes mayores de 18 años ingresados desde el servicio de urgencia por BOEH clínicamente significativa en un hospital terciario.

3.2 SUJETOS Y ÁMBITO DEL ESTUDIO

El estudio se realizó en el Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda que es un centro sanitario de tercer nivel con 600 camas y 15.000 ingresos anuales, aproximadamente, que atiende a un área sanitaria con elevado número de residencias sociosanitarias. La primera cohorte estaba constituida por los pacientes adultos que ingresaron desde el 1 de enero al 31 de diciembre de 1998 y la segunda por los pacientes ingresados desde el 1 de enero al 31 de diciembre de 2011. Se incluyeron todos aquellos pacientes con sospecha de bacteriemia cuyos hemocultivos, obtenidos durante su estancia en el servicio de urgencias antes de ingresar, resultaron positivos. No fueron incluidos los casos de fungemia ni los que presentaron bacteriemia de origen nosocomial. Los clínicos eran informados diariamente de los hemocultivos positivos por parte del Servicio de Microbiología. Se consideraron todos los episodios de hemocultivos positivos salvo aquellos en los que un posible contaminante (estafilococos coagulasa negativa, difteroides) se aisló



en una sola extracción de sangre. Se consideró que la bacteriemia era clínicamente significativa cuando se constató la presencia de datos clínicos sugestivos de infección en el momento del diagnóstico, descartando la posibilidad de contaminación. Se siguieron todos los pacientes incluidos durante la hospitalización, hasta su defunción o alta.

3.3 ESTUDIO MICROBIOLÓGICO

Los cultivos fueron procesados e interpretados en cada centro considerando las recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC, Loza 2003, Cisneros 2007). Para el estudio de identificación y sensibilidad se siguieron las recomendaciones del Clinical Laboratory Standard Institute vigentes durante los períodos de estudio (CLSI 2006). Para el procesamiento de las muestras se empleó el sistema automatizado Bactec NR 730 (en 1998) y Bactec 9240 (en 2011). En la mayoría de los casos se obtuvieron 4 frascos en dos venopunciones de localización diferente. El tiempo de incubación fue de 5 días, salvo cuando había sospecha de endocarditis prolongándose un total de 30 días durante 1998 y 15 días durante 2011 (debido a una mejor detección de la bacteriemia con el nuevo sistema).



Universidad Autónoma de Madrid
Facultad de Medicina
2015

Presentación clínica, etiología y pronóstico de dos cohortes de bacteriemia extrahospitalaria

M^a Pilar Sanz Carabaña



Sistema computarizado Bacteq 9240: Admite 240 muestras

En ambos períodos se siguieron las recomendaciones de la SEIMC para la recogida y procesamiento de los hemocultivos (Loza 2003, Cisneros 2007). Tras la confirmación del crecimiento de microorganismos en el hemocultivo por parte del Servicio de Microbiología, se examinó al paciente y se recogió información de la historia clínica tanto de su estancia en urgencias como en la sala de hospitalización valorando los posibles factores de riesgo, la gravedad del paciente mediante el índice de Pitt (Rhee 2009) y la evolución clínica. Se excluyeron aquellos pacientes con fungemia y aquellos otros que hubieran estado ingresados durante el mes previo, con objeto de descartar a pacientes con bacteriemias de origen nosocomial. Las especies de *Staphylococcus* coagulasa negativa, *Corynebacterium* spp., *Bacillus* spp., *Propionibacterium* spp. y *Micrococcus* spp. fueron considerados contaminantes si crecieron sólo en los hemocultivos de una venopunción, el paciente no era portador de catéter central o prótesis vascular y no padecía una enfermedad



susceptible de ser causada o complicada por estos patógenos. El resto de los casos fueron analizados minuciosamente para decidir su significación clínica. Durante ambos períodos de estudio se desestimaron 52 casos de hemocultivos positivos por ser considerados contaminantes.



Frascos de hemocultivos Bactec 9240

Hemocultivos positivo y negativo

Se señalaba si la bacteriemia era monomicrobiana o mixta y se registró el microorganismo responsable.

Una vez conocido el antibiograma se recogió la sensibilidad considerando para:

- *Staphylococcus* spp.: resistencia (R) a oxacilina;
- *Streptococcus* spp.: sensibilidad intermedia a penicilina y la R a penicilina y eritromicina;
- *Enterococcus* spp.: R a ampicilina y a vancomicina;
- Enterobacterias: R a amoxicilina/clavulánico, cefotaxima/ceftriaxona, ceftazidima, ciprofloxacino y/o gentamicina, señalando si había confirmación



de producción de BLEE o de carbapenemasas;

- *P. aeruginosa*: R a ceftazidima, imipenem/meropenem, ciprofloxacino y amikacina.

La bacteriemia se clasificó en primer lugar, en comunitaria y nosocomial, en base a la definición clásica del CDC (Garner 1988):

1. Adquisición nosocomial: bacteriemia que aparece después de 48 horas de ingreso hospitalario, y cuyos síntomas no estaban presentes al ingreso; así mismo se incluyeron como tales los casos ocurridos antes de 7 días tras el alta hospitalaria. Estos pacientes no fueron incluidos en el estudio.
2. Bacteriemia comunitaria (BC): los episodios de bacteriemia que no cumplieron los criterios anteriores.

A continuación, las BC se clasificaron en:

1. Relacionadas con los cuidados sanitarios (BRCS) si:
 - Las bacteriemias eran secundarias a terapia intravenosa domiciliaria; o a un procedimiento diagnóstico o terapéutico realizado de forma ambulatoria en los 30 días previos al episodio.
 - Las bacteriemias se aislaban en pacientes en hemodiálisis crónica, diálisis peritoneal o que recibían quimioterapia intravenosa ambulatoria en los 30 días previos.
 - Las bacteriemias procedían de pacientes que habían estado ingresado por



más de 48 horas en un centro hospitalario los 90 días previos.

- Las bacteriemias ocurrían en pacientes ingresados en residencias de ancianos y en centros de larga estancia (Friedman 2002).

2. Estrictamente comunitarias (BC): cuando no se cumplían ninguna de las anteriores condiciones sin ser nosocomiales.

3.4 VARIABLES ESTUDIADAS

De cada uno de los pacientes se obtuvieron sus datos demográficos y procedencia (domicilio particular o residencia de ancianos); índice de Katz (Tabla 3.1), índice de Charlson (Tabla 3.2), la presencia de enfermedades de base como insuficiencia renal crónica (creatinina superior 1,7 mg/dl o su constatación en los antecedentes personales), diabetes mellitus (hiperglucemia >116 mg/dl en más de una ocasión), neoplasias activas (exceptuando los tumores en remisión completa o las neoplasias cutáneas), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), demencia, insuficiencia cardíaca, hepatopatía crónica, infección por VIH, trasplante de órgano sólido, trasplante de progenitores hematopoyéticos, herida crónica; y la presencia de tratamientos y factores de riesgo previos a la bacteriemia tales como el tratamiento corticoideo (más de 15 mg/día durante más de 15 días), tratamiento con inmunosupresores (cualquier fármaco inmunosupresor administrado en los últimos 3 meses), antibiótico por vía sistémica durante la semana previa al ingreso, sondaje vesical (durante más de 2 meses previos a la aparición de la bacteriemia),



catéter central de larga duración (Hickmann, Port-a-cath o catéter central de inserción periférica tipo PICS), motivo de ingreso, localización del foco infeccioso y gravedad de la enfermedad de base (según clasificación de McCabe y Jackson, tabla 3.3, McCabe 1962). Otras variables recogidas fueron la presencia de signos y síntomas clínicos tales como escalofríos, confusión mental, temperatura axilar, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, tensión arterial sistólica, tensión arterial diastólica e índice de Pitt (Tabla 3.4). También se recogieron las siguientes determinaciones plasmáticas: urea, creatinina, sodio, potasio, albúmina (se consideró que existía desnutrición si su concentración plasmática era <3g/dl), bilirrubina, AST, ALT, lacticodeshidrogenasa, colesterol LDL, gasometría (en los pacientes con patología respiratoria), hemograma, neutropenia (<1.000 leucocitos/mm³), INR, TTPA. Para caracterizar la infección se identificó el género y la especie bacteriana (y antibiograma), el origen de la bacteriemia, los antibióticos recibidos durante el ingreso y si eran o no adecuados, ingreso en UCI, ventilación mecánica, hemodiálisis, empleo de drogas vasoactivas y aparición de distress respiratorio. Además se valoró en los pacientes fallecidos si la muerte fue causada o no por la bacteriemia.

Respecto al tratamiento antibiótico se definieron:

1. [A6] Tratamiento empírico: se consideró como tal al que se indicó antes de conocer la sensibilidad del microorganismo causante de la bacteriemia.
2. Tratamiento dirigido: el que se indicó una vez conocida la sensibilidad del



microorganismo causante.

3. Tratamiento antimicrobiano empírico adecuado: cuando se administró al menos un antimicrobiano frente al que el microorganismo aislado era sensible o presentaba sensibilidad intermedia in vitro (en función de los puntos de corte y recomendaciones de interpretación del Clinical Laboratory Standards Institute de 2006) durante las primeras 24 horas, a las dosis habitualmente recomendadas.
4. Tratamiento empírico inadecuado (TEI): cuando no se ajusta a la definición anterior.

3.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables continuas se expresaron con su media \pm desviación estándar. Para la comparación de variables cuantitativas se evaluó la hipótesis de normalidad mediante las pruebas de Kolmogorov-Smirnov y de Shapiro-Wilk. Para evaluar la diferencia de las medias en el análisis univariante se empleó la t de Student o el test no paramétrico de Mann-Whitney, si la normalidad no pudo ser asumida. Las variables categóricas se expresaron en porcentajes y su comparación se realizó calculando el riesgo relativo (RR) y los correspondientes intervalos de confianza. Para comparar las variables categóricas se emplearon la prueba exacta de Fisher y la prueba de la Chi cuadrado, o la prueba de la Chi cuadrado para tendencias si se sospechó un efecto gradiente dependiente. Además, mediante regresión logística



múltiple se identificaron los principales factores pronósticos de mortalidad hospitalaria independientes. El modelo logístico fue construido desde un modelo máximo que incluía las variables independientes que en el análisis univariante mostraron una asociación estadística por debajo del nivel de significación 0,2. La variable principal era la mortalidad intrahospitalaria. Para el modelo final se efectuó la selección de variables siguiendo una estrategia de paso a paso hacia atrás. Para la identificación de los factores pronósticos de mortalidad independientes en los pacientes con BOEH se construyó un modelo multivariante. Dada la cantidad de potenciales factores pronósticos a estudio se seleccionaron en un primer paso variables a partir de tres diferentes grupos: variables provenientes de los análisis clínicos, variables de presentación clínica y localización del foco infeccioso, variables sobre las enfermedades de base, características clínicas y demográficas al ingreso, incluyendo tipo de enfermedad de base y el índice de Pitt. Cada uno de estos tres modelos previos se construyó a partir de todos aquellos factores de riesgo que se asociaron en el análisis univariante con una $p < 0,25$ y se seleccionaron. En un segundo paso, todas las variables asociadas con una $p < 0,25$ en cada uno de los tres grupos de variables, se seleccionaron para construir un modelo máximo de factores pronósticos del que se fueron retirando variables paso a paso hacia atrás hasta obtener un modelo final con el mínimo número de variables significativamente asociadas a la mortalidad hospitalaria de forma independiente. Se consideró significación estadística un valor de p a dos colas menor de 0,05.



Universidad Autónoma de Madrid
Facultad de Medicina
2015

*Presentación clínica, etiología y pronóstico de dos
cohortes de bacteriemia extrahospitalaria*

M^a Pilar Sanz Carabaña

3.6 ASPECTOS ÉTICOS

El presente estudio no supuso riesgos para la integridad física de los pacientes que participaron en él. Los investigadores involucrados preservaron en todo momento la confidencialidad de los datos mediante el tratamiento agregado de los mismos y la codificación de los nombres de los pacientes.

Este estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda.



Tabla 3.1 Índice de Katz (Katz 1983)

A	Independiente en alimentación, continencia, movilidad, uso del retrete, vestirse y bañarse.
B	Independiente para todas las funciones anteriores excepto una.
C	Independiente para todas excepto bañarse y otra función adicional.
D	Independiente para todas excepto bañarse, vestirse y otra función adicional.
E	Independiente para todas excepto bañarse, vestirse, uso del retrete y otra función adicional.
F	Independiente para todas excepto bañarse, vestirse, uso del retrete, movilidad y otra función adicional.
G	Dependiente en las seis funciones
H	Dependiente en al menos dos funciones, pero no clasificable como C, D, E o F.

Aseo:[C7]

Independiente: necesita ayuda para lavarse una sola parte (como la espalda o una extremidad incapacitada) o se baña completamente sin ayuda.

Dependiente: necesita ayuda para lavarse más de una parte del cuerpo, para salir o entrar en la bañera, o no se lava solo.

Vestirse:

Independiente: coge la ropa solo, se la pone, se pone adornos y abrigos y usa cremalleras (se excluye el atarse los zapatos).

Dependiente: no se viste solo o permanece vestido parcialmente.

Usar el retrete:

Independiente: accede al retrete, entra y sale de él, se limpia los órganos excretores y se arregla la ropa (puede usar o no soportes mecánicos).

Dependiente: usa orinal o cuña o precisa ayuda para acceder al retrete y utilizarlo.

Movilidad:

Independiente: entra y sale de la cama y se sienta y levanta de la silla solo (puede usar o no soportes mecánicos).

Dependiente: precisa de ayuda para utilizar la cama y/o la silla; no realiza uno o más desplazamientos.



Continencia:

Independiente: control completo de micción y defecación.

Dependiente: incontinencia urinaria o fecal parcial o total.

Alimentación:

Independiente: lleva la comida desde el plato o su equivalente a la boca (se excluyen cortar la carne y untar la mantequilla o similar).

Dependiente: precisa ayuda para la acción de alimentarse, o necesita de alimentación enteral o parenteral.

Tabla 3.2 Índice de Charlson. Componentes y puntuación (Charlson 1988)

Comorbilidad	Puntuación
Infarto de miocardio	1
Insuficiencia cardíaca congestiva	1
Enfermedad vascular periférica	1
Enfermedad cerebrovascular	1
Demencia	1
Enfermedad pulmonar crónica	1
Enfermedad del tejido conectivo	1
Úlcera péptica	1
Afección hepática benigna	1
Diabetes	1
Hemiplejía	2
Insuficiencia renal moderada o severa	2
Diabetes con afección orgánica	2
Cáncer	2
Leucemia	2
Linfoma	2
Enfermedad hepática moderada o severa	3
Metástasis	6
Sida	6



Tabla 3.3 Clasificación de McCabe (McCabe 1962)

No fatal	no enfermedad de base, ó de la que no se espera la muerte en al menos 5 años
Últimamente fatal	es esperable la muerte como consecuencia de la enfermedad de base en menos de 5 años
Rápidamente fatal	es esperable la muerte como consecuencia de la enfermedad de base en los próximos 3 meses.

Tabla 3.4 Índice de Pitt (Paterson 2004)

Temperatura	PUNTUACIÓN
≤ 35 o ≥ 40 °C	2
35,1-36°C o 39-39,9°C	1
36,1-38,9°C	0
Hipotensión Aguda con descenso de PA sistólica y diastólica >30 y 20 mmHg respectivamente, o uso de agentes vasopresores, o PA sistólica <90 mmHg	2
Ventilación mecánica	2
Parada cardíaca	4
Estado mental	
Alerta	0
Desorientación	1
Estupor	2
Coma	4

PA: presión arterial



Universidad Autónoma de Madrid
Facultad de Medicina
2015

*Presentación clínica, etiología y pronóstico de dos
cohortes de bacteriemia extrahospitalaria*

M^a Pilar Sanz Carabaña

4.RESULTADOS [A8]



4.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA

4.1.1 Características demográficas y clínicas de la población según los dos períodos estudiados

Setenta y cuatro pacientes fueron incluidos durante el primer período (año 1998) y noventa y cuatro pacientes durante el segundo (año 2011). La incidencia de bacteriemia fue de 4,9/1000 ingresos durante 1998 y de 4,8/1000 ingresos durante 2011. La edad de los pacientes fue de $68,9 \pm 18,3$ años en el primer período y de $67,9 \pm 18,5$ años en el segundo (tabla 4.1.1). La frecuencia de varones fue predominante y más acusada durante el segundo período (62%). Los pacientes también se caracterizaron por elevado grado de dependencia. Esta característica fue determinada mediante el índice de Katz (categorías de la C a la G, ambas inclusive) a las que pertenecían un 24% de los pacientes del primer período y un 27% del segundo. La proporción de BRCS fue del 41% (30 pacientes) durante el primer período y de 49% en el segundo (46 pacientes, $p=0,277$). El porcentaje de pacientes provenientes de centros sociosanitarios, fue similar en ambos grupos (23% y 26%, respectivamente).

Hubo más comorbilidad en la segunda época (82% vs 68%, $p=0,032$) y con más enfermedades graves (últimamente fatales) que en la primera (37% vs 22%, $p=0,029$). Las enfermedades crónicas más frecuentes que padecían los pacientes



durante el primer periodo fueron diabetes mellitus (18%), insuficiencia cardiaca (16%), insuficiencia renal crónica (15%), neoplasia (14%) y EPOC (11%). Las patologías de base más frecuentes en los pacientes del segundo periodo eran neoplasia (25%), diabetes mellitus (23%), insuficiencia cardiaca (11%) e insuficiencia renal crónica (11%). Durante el segundo período hubo más pacientes que padecían una neoplasia maligna (25%) en relación con el primero (14%), aunque la diferencia no alcanzó significación estadística ($p=0,076$).

En el segundo período se encontraron más pacientes que eran portadores de un catéter central de larga duración (18%), que recibieron quimioterapia en el mes previo (13%) y que habían sido sometidos a trasplante de médula ósea (6%). Durante el primer período hubo más pacientes que habían recibido algún antibiótico durante la semana previa al ingreso (22% frente al 6% del segundo período, $p=0,007$). El índice de Pitt fue mayor en la primera época ($p=0,047$) que en segunda.



Tabla 4.1.1 Características demográficas y clínicas basales de los pacientes con bacteriemia extrahospitalaria considerando ambos períodos de estudio

Características clínicas y demográficas	Primer período (1998) (N=74)	Segundo período (2011) (N= 94)	P
Edad (años) ¹	68,9 (18,3)	67,9 (18,5)	0,72
Sexo femenino	36 (49)	36 (38)	0,178
BRCS	30 (41)	46 (49)	0,277
Centro sociosanitario	17 (23)	24 (26)	0,738
Hospital de día	5 (7)	14 (15)	0,098
Deficiencia funcional (KATZ C-G)	18 (24)	25 (27)	0,738
Comorbilidad	50 (68)	78 (82)	0,032
Enfermedad de base			
No fatal	55 (74)	50 (53)	0,005
Últimamente fatal	16 (22)	35 (37)	0,029
Rápidamente fatal	3 (4)	9 (10)	0,128
Índice de Charlson ¹	2,3 (2,1)	2,3 (1,8)	0,87
Índice de Pitt ¹	1,7 (2,1)	1,1 (1,5)	0,047
Diabetes mellitus	13 (18)	23 (23)	0,355
IRC	11 (15)	10 (11)	0,411
Hemodiálisis	4 (5)	3 (3)	0,746
Insuficiencia cardíaca	12 (16)	10 (11)	0,256
EPOC	8 (11)	6 (6)	0,303
Hepatopatía crónica	9 (12)	5 (5)	0,111
Herida crónica	7 (10)	6 (6)	0,459
Neoplasia	10 (14)	23 (25)	0,076
Inmunosupresión	17 (23)	26 (28)	0,49
Neutropenia	1 (1)	5 (5)	0,95
Infección por VIH	2 (3)	2 (2)	0,626
Trasplante sólido	5 (7)	5 (5)	0,95
Trasplante médula ósea	0	6 (6)	0,035
Corticoides *	6 (8)	11 (12)	0,443
Quimioterapia último mes	1 (1)	12 (13)	0,006
Inmunosupresores últ. mes	6 (8)	13 (14)	0,245
Sonda vesical	7 (10)	10 (11)	0,801
Catéter central **	1 (1)	17 (18)	0,001
Origen bacteriemia			
Urinario	26 (35)	25 (27)	0,233
Intraabdominal	13 (8)	19 (20)	0,665
Infección respiratoria	16 (22)	11 (12)	0,083
Catéter central	1 (1)	8 (9)	0,039
Endocarditis	5 (7)	1 (1)	0,059
Osteoarticular	2 (3)	4 (4)	0,459
Cutáneo y partes blandas	2 (3)	3 (3)	0,612
Desconocido	9 (12)	23 (24)	0,444
Antibiótico semana previa	16 (22)	6 (6)	0,007

1. Media, entre paréntesis desviación estándar. * Dosis equivalente superior a 15 mg/día durante más de tres semanas.

**Catéter central de larga duración tipo Port-a-cath o Hickman. BRCS: Bacteriemia relacionada con sistema sanitario. IRC: insuficiencia renal crónica. EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. VIH: virus de inmunodeficiencia humana.



4.1.2 Características demográficas y clínicas de la población según el tipo de bacteriemia extrahospitalaria

Noventa y dos pacientes (55%) presentaron BC y setenta y seis (45%) BRCS. La edad de los pacientes con BRCS ($70,8 \pm 17$ años) tendió a ser mayor que la de pacientes con BC ($66,3 \pm 19,3$ años, $p=0,118$). Los pacientes varones predominaron en ambos grupos (59% en el primero frente a 55% en el segundo). La proporción de BRCS fue mayor en el segundo período (49% frente a 41% en el primero). Los pacientes del primer periodo con BRCS (30 pacientes) correspondían a 17 pacientes (23%) que procedían de un centro sociosanitario, 5 pacientes (7%) que recibieron tratamiento en el hospital de día, 4 pacientes (5%) que estaban en programa de hemodiálisis y 4 pacientes (5%) que habían estado ingresados en el hospital durante los 90 días previos. Los 46 pacientes con BRCS durante el segundo período correspondieron a 24 pacientes (26%) que procedían de un centro sociosanitario, 14 pacientes (15%) tratados hospital de día, 3 pacientes (3%) en hemodiálisis, 3 pacientes (3%) que había sido ingresados durante los 90 días previos y 2 (2%) pacientes que eran atendidos en la unidad de heridas crónicas.

La presencia de comorbilidad fue más frecuente en pacientes que padecieron BRCS (90%) que en pacientes con BC (64%, $p<0,001$). El estado clínico basal (previo a la infección bacteriana) era menos desfavorable en los pacientes con BC (79% de pacientes con enfermedad no fatal). El grado de dependencia y la desnutrición fueron mayores en los pacientes que desarrollaron BRCS. Las enfermedades basales



más frecuentes en pacientes con BC fueron diabetes mellitus (19%), insuficiencia cardiaca (12%), neoplasia (12%) y hepatopatía crónica (11%). Fueron incluidos más pacientes con neoplasia en el grupo de BRCS.

Los portadores de dispositivos invasivos fueron más frecuentes en los casos de BRCS que entre pacientes con BC. En concreto, el porcentaje de pacientes con sonda vesical (16%, $p=0,027$) o con catéter central (22%, $p<0,001$) fue superior a la de pacientes con BC (6% y 2%, respectivamente). También entre los casos de BRCS hubo más pacientes inmunodeprimidos. Así mismo hubo diferencias en la proporción de pacientes con neutropenia, 8% frente al 1% ($p=0,028$), tratamiento inmunosupresor, 32% frente al 21%, tratamiento con glucocorticoides 16% frente al 5%, respectivamente ($p=0,027$) y quimioterapia en el último mes (17% frente al 0%, $p<0,001$). La prescripción de tratamiento empírico inadecuado tendió a ser más frecuente en los pacientes con BRCS (28%) en comparación con los pacientes con BC (17%, $p=0,111$). El ingreso en situación de shock séptico fue más frecuente en los pacientes con BC (13%, $p=0,04$). Así mismo, los pacientes con BC presentaron un mayor porcentaje de ingreso en UCI ($p=0,035$).



Tabla 4.1.2.1 Características demográficas, comorbilidad y factores de riesgo basales en pacientes con bacteriemia comunitaria y bacteriemia relacionada con el sistema sanitario

Características clínicas y demográficas	BC (N=92)	BRCS (N=76)	P
Edad (años)*	66,3 (19,3)	70,8 (17,0)	0,118
Edad ≥75 años	37 (40)	39 (51)	0,15
Sexo femenino	38 (41)	34 (45)	0,655
Primer período	44 (47)	30 (39)	0,277
Deficiencia funcional (KATZ C-G)	14 (15)	29 (38)	0,001
Desnutrición**	25 (27)	36 (47)	0,003
Comorbilidad	59 (64)	68 (90)	<0,001
Tipo de enfermedad de Base			
No fatal	73 (79)	32 (42)	<0,001
Últimamente fatal	16 (17)	35 (46)	<0,001
Rápidamente fatal	3 (3)	9 (12)	0,032
Índice de Charlson*	2,1 (2,1)	2,6 (1,7)	0,127
Pitt*	1,4 (1,9)	1,3 (1,6)	0,72
Pitt >3	18 (20)	16 (21)	0,805
Insuficiencia cardiaca	11(12)	11(14)	0,63
EPOC	8 (9)	6 (8)	0,852
Diabetes mellitus	17 (19)	18 (23)	0,408
Insuficiencia renal crónica	8 (9)	13 (17)	0,101

* Media (Desviación estándar). **Desnutrición: albúmina < 3 g/d.
EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.



Tabla 4.1.2.2 Factores de riesgo intrínsecos y extrínsecos en pacientes con bacteriemia comunitaria y bacteriemia relacionada con el sistema sanitario

Factores de riesgo intrínsecos y extrínsecos	BC (N=92)	BRCS (N=76)	P
Hepatopatía crónica	10 (11)	4 (5)	0,191
Neoplasia	11 (12)	22 (29)	0,006
Inmunosupresión	19 (21)	24 (32)	0,106
Neutropenia	1 (1)	6 (8)	0,028
Infección por VIH	4 (4)	0	0,066
Trasplante	6 (7)	9 (12)	0,229
Trasplante sólido	5 (5)	5 (7)	0,755
Trasplante médula ósea	1 (1)	5 (7)	0,06
Corticoides *	5 (5)	12 (16)	0,027
Inmunosupresores en últ. mes	6 (7)	13 (17)	0,031
Quimioterapia en último mes	0	13 (17)	<0,001
Antibiótico semana previa	9 (10)	13 (17)	0,161
Cirugía último mes	0	2 (3)	0,126
Sonda vesical	5 (6)	12 (16)	0,027
Catéter central **	2 (2)	16 (22)	<0,001

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

*Corticoides: dosis equivalente superior a 15 mg/día durante más de tres semanas.

**Catéter central de larga duración tipo Port-a-cath o Hickman.



Tabla 4.1.2.3 Variables clínicas y pronóstico en pacientes con bacteriemia comunitaria y bacteriemia relacionada con el sistema sanitario

Variables clínicas	BC (N=92)	BRCS (N=76)	P
Sepsis grave	56 (61)	35 (46)	0,055
Shock séptico	12 (13)	3 (4)	0,04
Temperatura al ingreso (°C)*	38,2 (0,9)	37,9 (0,7)	0,17
Leucocitos >12000/mm ³	51 (55)	35 (46)	0,226
Plaquetas <125000/mm ³	22 (24)	21 (28)	0,548
Insuficiencia renal**	36 (39)	29 (39)	0,951
UCI primer día de ingreso	16 (17)	5 (7)	0,035
Ingreso en UCI >2º día	19 (21)	6 (8)	0,019
Tratamiento adecuado	76 (83)	55 (72)	0,111
Modificación del antibiótico	43 (47)	32 (42)	0,505
Drenaje quirúrgico	11 (13)	5 (7)	0,233
Estancia >30 días	16 (18)	6 (8)	0,066
Mortalidad	21 (23)	18 (24)	0,896
Mortalidad a 7 días	10 (11)	13 (17)	0,242
Mortalidad a 30 días	10 (11)	5 (7)	0,332

*Media (desviación estándar)

**Insuficiencia renal: indicado en los antecedentes o creatinina \geq a 1,7 al ingreso.



4.2 ORIGEN DE LA BACTERIEMIA

La infección urinaria fue el origen de la bacteriemia identificado con mayor frecuencia. Durante el segundo período las bacteriemias de origen desconocido (bacteriemias primarias) constituyeron el 24% de los casos. La endocarditis fue más frecuente durante el primer período y las bacteriemias asociadas a catéter central durante el segundo ($p=0,039$, tabla 4.2.1). Los pacientes con BRCS presentaron una proporción mayor de bacteriemias secundarias a infecciones urinarias y de infección de catéter central ($p=0,046$ ambas). Los pacientes con BC presentaron mayor proporción de bacteriemia de origen desconocido ($p=0,011$, tabla 4.2.2).

Tabla 4.2.1 Localización del origen de la infección en pacientes con bacteriemia adquirida en la comunidad

Origen bacteriemia	Primer período 1998 (N=74)	Segundo período 2011 (N=94)	RR (IC 95%)	P
Urinario	26 (35)	25 (27)	0,7 (0,5-1,2)	0,233
Intraabdominal	13 (8)	19 (20)	1,1 (0,6-2,1)	0,665
Infección respiratoria *	16 (22)	11 (12)	0,5 (0,3-1,1)	0,083
Catéter central	1 (1)	8 (9)	6,3 (0,8-49)	0,039
Endocarditis	5 (7)	1 (1)	0,2 (0,02-1,3)	0,059
Osteoarticular	2 (3)	4 (4)	1,6 (0,3-8,3)	0,459
Cutáneo y partes blandas	2 (3)	3 (3)	1,2 (0,2-6,8)	0,612
Desconocido **	9 (12)	23 (24)	2 (0,99-4,1)	0,444

*21 de estas infecciones son neumonías siéndolo todas en el segundo periodo.

**Bacteriemia cuyo foco originario no fue conocido o primaria.

$p=0.036$



Tabla 4.2.2 Localización del origen de la infección en pacientes según tipo de bacteriemia

Origen bacteriemia	BC (N=92)	BRCS (N=76)	RR (IC 95%)	P
Urinario	22 (24)	29 (38)	1,6 (1,01-2,5)	0,046
Intraabdominal	21 (23)	11 (14)	0,6 (0,3-1,2)	0,171
Infección respiratoria	12 (13)	15 (20)	1,5 (0,7-3)	0,241
Catéter central	2 (2)	7 (9)	4,2 (0,9-19)	0,046
Endocarditis	5 (5)	1 (1)	0,2 (0,03-2)	0,155
Osteoarticular	5 (5)	1 (1)	0,2 (0,03-2)	0,155
Cutáneo y partes blandas	1 (5)	4 (4)	4,8 (0,5-42)	0,129
Desconocido*	24 (26)	8 (11)	0,4 (0,2-0,8)	0,011

*Bacteriemia cuyo foco originario no fue conocido o primaria
p=0,003

4.3 ETIOLOGÍA DE LOS EPISODIOS DE BACTERIEMIA EXTRAHOSPITALARIA

En el estudio se identificaron 186 especies bacterianas (Tabla 4.3). Se evidenció un ligero predominio de las bacterias gramnegativas (93 casos, 50%). En 15 pacientes (9%) se evidenció bacteriemia polimicrobiana, cuya edad (66 ± 12 años) no fue superior a la del resto de pacientes. En 5 de estos casos (33%) [C9] se identificó *Enterococcus* spp. En 42 ocasiones se consideró que el resultado del hemocultivo correspondía a una contaminación durante el proceso de obtención y procesamiento. En 34 ocasiones eran debidos a ECN (81%), en cinco a *Corynebacterium* spp. (12%) y en tres casos a *P. acnes* (7 %).



Los microorganismos más frecuentemente aislados fueron *E. coli*, 61 casos (33%), *S. aureus*, 32 casos (17%), *Streptococcus* spp., 32 casos (17%).

4.3.1 Microbiología en función del período de estudio

Durante el primer período se aislaron 86 especies bacterianas. En 6 pacientes la bacteriemia era polimicrobiana: en 3 casos se aislaron dos especies bacterianas durante el mismo episodio febril y en otros 3 casos tres bacterias diferentes. Hubo predominio de cocos grampositivos (47 aislamientos, 55%). Se identificaron 34 enterobacterias (40%). Las bacterias más frecuentes fueron *E. coli* (30%), *S. aureus* (19%), *S. epidermidis* (9%), *P. aeruginosa* (6%) y *S. anginosus* (5%), (tabla 4.3.1).

Durante el segundo período se identificaron 100 bacterias. En 6 casos se identificaron bacteriemias polimicrobianas (dos especies bacterianas diferentes en cada caso). En comparación con el primer período, hubo predominio de gramnegativos (54 especies, 58%, $p=0,239$). Hubo más hemocultivos positivos con otras especies de estafilococos coagulasa negativos diferentes de *S. epidermidis* en el segundo período (3 pacientes frente a ninguno en el primero). Se identificaron 50 especies de enterobacterias (54%). Las bacterias aisladas más frecuentemente fueron *E.coli* (35%), *S. aureus* (16%) y *S. pneumoniae* (7%). No hubo diferencias estadísticamente significativas en cada una de las especies entre ambos períodos ($p=0,175$, Tabla 4.3.1).



Tabla 4.3 Microbiología de la bacteriemia extrahospitalaria

Microorganismos	Microorganismos (N= 186)	Porcentaje (%)
Cocos grampositivos	91	49
<i>S. aureus</i> *	32	17
Estafilococos coagulasa negative	17	9
<i>S. epidermidis</i>	14	8
Enterococos	10	5
<i>E. avium</i>	2	1
<i>E. faecalis</i>	3	2
<i>E. faecium</i>	5	3
Estreptococos	32	17
<i>S. pneumoniae</i>	10	5
<i>S. mitis</i>	8	4
<i>S. anginosus</i>	4	2
<i>S. intermedius</i>	1	0.5
<i>S. viridians</i>	2	1
<i>S. agalactiae</i>	4	2
<i>S. bovis</i>	1	0.5
<i>S. pyogenes</i>	1	0.5
<i>Gemella morbillorum</i>	1	0.5
Bacilos gramnegativos	93	50
Enterobacterias	84	45
<i>E. coli</i>	61	33
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	8	4
<i>Klebsiella oxytoca</i>	4	2
<i>Proteus mirabilis</i>	5	3
<i>Citrobacter freundii</i>	1	0.5
<i>Enterobacter cloacae</i>	2	1
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1	0.5
<i>Salmonella typhi</i>	1	0.5
<i>Salmonella typhimurium</i>	1	0.5
BGN no fermentadores	7	4
<i>P. aeruginosa</i>	7	4
Otros gramnegativos	2	1
<i>Haemophilus influenzae</i>	1	0.5
<i>Neisseria meningitidis</i>	1	0.5
Anaerobios	2	1
<i>Clostridium</i> spp.	1	0.5
<i>Bacteroides fragilis</i>	1	0.5

*8 son SARM (4%)

p<0,001 para los grupos cocos GP, BGN y anaerobios



Tabla 4.3.1 Microbiología de las bacteriemias incluidas en el estudio según período considerado

Microorganismos	Primer periodo	Segundo periodo
	1998 (N= 86)	2011 (N=100)
Cocos grampositivos	47 (55)	44 (44)
<i>S. aureus</i> *	16 (19)	16 (16)
Estafilococos coagulasa negativo	8 (9)	9 (9)
<i>S. epidermidis</i>	8 (9)	6 (6)
Enterococos	7 (8)	3 (3)
<i>E. avium</i>	2 (2)	0
<i>E. faecalis</i>	2 (2)	1 (1)
<i>E. faecium</i>	3 (4)	2 (2)
Estreptococos	16 (19)	16 (16)
<i>S. pneumoniae</i>	3 (4)	7 (7)
<i>S. mitis</i>	2 (2)	6 (6)
<i>S. anginosus</i>	4 (5)	0
<i>S. intermedius</i>	1 (1)	0
<i>S. viridians</i>	1 (1)	1 (1)
<i>S. agalactiae</i>	2 (2)	2 (2)
<i>S. bovis</i>	1 (1)	0
<i>S. pyogenes</i>	1 (1)	0
<i>Gemella morbillorum</i>	1 (1)	0
Bacilos gramnegativos	39 (45)	54 (58)
Enterobacterias	34 (40)	50 (54)
<i>E. coli</i>	26 (30)	35 (35)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2 (2)	6 (6)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	2 (2)	2 (2)
<i>Proteus mirabilis</i>	1 (1)	4 (4)
<i>Citrobacter freundii</i>	1 (1)	0
<i>Enterobacter cloacae</i>	1 (1)	1 (1)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	0	1 (1)
<i>Salmonella typhi</i>	0	1 (1)
<i>Salmonella typhimurium</i>	1 (1)	0
BGN no fermentadores	5 (6)	2 (2)
<i>P. aeruginosa</i>	5 (6)	2 (2)
Otros gramnegativos	0	2 (2)
<i>Haemophilus influenza</i>	0	1 (1)
<i>Neisseria meningitides</i>	0	1 (1)
Anaerobios	0	2 (2)
<i>Clostridium</i> spp.	0	1 (1)
<i>Bacteroides fragilis</i>	0	1 (1)

**S. aureus* resistente a meticilina en 2 aislamientos del primer período y 6 del segundo.
p=0,175



4.3.2 Microbiología en función del tipo de bacteriemia

Las bacterias aisladas más frecuentes en las bacteriemias comunitarias fueron *E.coli* (35%), *Streptococcus* spp. (22%) y *S. aureus* (14%) con un predominio ligero de las bacterias gramnegativas. También este ligero predominio se observó frente a las BRCS, (52% frente a 47%, respectivamente, $p=0,398$). En el grupo de las BRCS tanto los estafilococos globalmente (38%, $p=0,001$), como los ECN (16%, $p=0,003$) y SARM (9%, $p=0,052$) fueron más frecuentes que en las BC. Sin embargo no encontramos diferencias significativas para el resto de microorganismos (tabla 4.3.2).



Tabla 4.3.2 Microbiología según el tipo de bacteriemia

Microorganismos	BC (N=106)	BRCS (N=80)
Cocos grampositivos	49 (46)	42 (52)
<i>S. aureus</i> *	14 (14)	18 (22)
Estafilococos coagulasa negativo	4 (4)	13 (16)
<i>S. epidermidis</i>	4 (4)	10 (13)
Enterococos	8 (8)	2 (3)
<i>E. avium</i>	2 (2)	0
<i>E. faecalis</i>	3 (3)	0
<i>E. faecium</i>	3 (3)	2 (3)
Estreptococos	23 (22)	9 (11)
<i>S. pneumoniae</i>	8 (8)	2 (3)
<i>S. mitis</i>	4 (4)	4 (5)
<i>S. anginosus</i>	3 (3)	1 (1)
<i>S. intermedius</i>	1 (1)	0
<i>S. viridans</i>	2 (2)	0
<i>S. agalactiae</i>	2 (2)	2 (3)
<i>S. bovis</i>	1 (1)	0
<i>S. pyogenes</i>	1 (1)	0
<i>Gemella morbillorum</i>	1 (1)	0
Bacilos gramnegativos	55 (52)	38 (47)
Enterobacterias	50 (47)	34 (42)
<i>E. coli</i>	37 (35)	24 (30)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4 (4)	4 (5)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	2 (2)	2 (3)
<i>Proteus mirabilis</i>	2 (2)	3 (4)
<i>Citrobacter freundii</i>	1 (1)	0
<i>Enterobacter cloacae</i>	1 (1)	1 (1)
<i>Enterobacter aerógenes</i>	1 (1)	0
<i>Salmonella typhi</i>	1 (1)	0
<i>Salmonella typhimurium</i>	1 (1)	0
BGN no fermentadores	3 (3)	4 (5)
<i>P. aeruginosa</i>	3 (3)	4 (5)
Otros gramnegativos	2 (2)	0
<i>Haemophilus influenzae</i>	1 (1)	0
<i>Neisseria meningitidis</i>	1 (1)	0
Anaerobios	2 (2)	0
<i>Clostridium</i> spp.	1 (1)	0
<i>Bacteroides fragilis</i>	1 (1)	0

*En 1 caso de BC y en 7 de bacteriemia relacionada con el sistema sanitario se aisló *Staphylococcus aureus* meticilín resistente (p=0,052). P=0,004



4.4 MORTALIDAD DEL PACIENTE EN RELACIÓN CON LA MICROBIOLOGÍA DE LA BACTERIEMIA

4.4.1 Mortalidad del paciente en función de las especies bacterianas por periodos

Durante el primer período se identificaron 19 bacterias (22%) en los 17 casos de pacientes fallecidos por bacteriemia. La proporción de bacterias grampositivas identificadas entre los fallecidos (63%) fue superior a la proporción de gramnegativas (37%), sin encontrarse diferencias significativas, así como también fue superior frente a la proporción de grampositivos en los supervivientes (52%). Las especies bacterianas identificadas con más frecuencia en los supervivientes fueron *E.coli* (27%), *S. aureus* (13%) y *S. epidermidis* (8%).

Durante el segundo período se identificaron 24 bacterias (24%) en los 22 pacientes fallecidos. El porcentaje de bacteriemia por grampositivos en los fallecidos (46%) fue superior al de los supervivientes (43%) sin encontrarse diferencias significativas y ligeramente inferior a la proporción de gramnegativos aerobios (50%, $p=0,925$). Las especies bacterianas identificadas con más frecuencia en los supervivientes fueron *Escherichia coli* (26%), *Staphylococcus aureus* (12%) y *Staphylococcus epidermidis* (6%).



4.4.2 Mortalidad global en relación a la etiología

La mortalidad global fue del 23% (39 pacientes). En estos pacientes se aislaron 43 bacterias. La tasa de mortalidad por grampositivos (25%) fue superior a la de gramnegativos (20%) sin alcanzar significación estadística ($p=0,48$, tabla 4.4). Las especies aisladas más frecuentemente entre los fallecidos fueron *Escherichia coli* (28%), *Staphylococcus aureus* (21%) y *Streptococcus pneumoniae* (12%). Entre los supervivientes, las especies más frecuentes fueron *Escherichia coli* (34%), *Staphylococcus aureus* (16%) y *Staphylococcus epidermidis* (9%). No hubo asociación estadística entre la especie bacteriana y la mortalidad, salvo en las bacteriemias por *S. pneumoniae* que presentaron pronóstico vital más desfavorable.



Tabla 4.4 Especies bacterianas aisladas en pacientes fallecidos y supervivientes en ambos períodos. Tasa de mortalidad por microorganismo

Microorganismos (N=186)	En fallecidos (N=43)	Tasa de Mortalidad (%)	En supervivientes (N=143)
Cocos grampositivos	23 (53)	25	68 (47)
<i>S. aureus</i> *	9 (21)	28	23 (16)
ECN	2 (5)	12	15 (10)
<i>S. epidermidis</i>	1 (2)	7	13 (9)
Enterococos	3 (7)	33	7 (5)
<i>E. avium</i>	1 (2)	50	1 (1)
<i>E. faecalis</i>	0	0	3 (2)
<i>E. faecium</i>	2 (5)	40	3 (2)
Estreptococos	9 (21)	29	22 (15)
<i>S. pneumoniae</i>	5 (12)	50	5 (3)
<i>S. mitis</i>	1 (2)	13	7 (5)
<i>S. anginosus</i>	2 (5)	50	2 (1)
<i>S. intermedius</i>	0	0	1 (1)
<i>S. viridans</i>	1 (2)	50	1 (1)
<i>S. agalactiae</i>	0	0	4 (3)
<i>S. bovis</i>	0	0	1 (1)
<i>S. pyogenes</i>	0	0	1 (1)
<i>Gemella morbillorum</i>	0	0	1 (1)
Bacilos gramnegativos	19 (44)	20	74 (52)
Enterobacterias	17 (39)	20	67 (47)
<i>E. coli</i>	12 (28)	20	49 (34)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 (2)	13	7 (5)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	2 (5)	50	2 (1)
<i>Proteus mirabilis</i>	1 (2)	20	4 (3)
<i>Citrobacter freundii</i>	0	0	1 (1)
<i>Enterobacter cloacae</i>	0	0	2 (1)
<i>Enterobacter aerógenes</i>	0	0	1 (1)
<i>Salmonella typhi</i>	0	0	1 (1)
<i>Salmonella typhimurium</i>	1 (2)	100	0
BGN no fermentadores	2 (5)	29	5 (3)
<i>P. aeruginosa</i>	2 (5)	29	5 (3)
Otros gramnegativos	0	0	2 (1)
<i>Haemophilus influenzae</i>	0	0	1 (1)
<i>Neisseria meningitidis</i>	0	0	1 (1)
Anaerobios	1 (2)	50	1 (1)
<i>Clostridium</i> spp.	1 (2)	100	0
<i>Bacteroides fragilis</i>	0	0	1 (1)

**S. aureus* resistente a meticilina en 3 aislamientos entre los fallecidos y en 5 aislamientos entre los supervivientes.
p=0,48



4.5 RESISTENCIAS ANTIMICROBIANAS

Las resistencias antibióticas más relevantes se expresan en las tablas 4.5.1 y 4.5.2.

Los casos de bacteriemia por SARM en relación con la totalidad de casos por *S. aureus* durante el segundo período (38%) tendieron a ser superiores a los del primero (12%, $p=0,109$). Sin embargo las bacteriemias por SARM en las BRCS (39%) presentaron un frecuencia superior a las de las BC (7%, $p=0,046$).

La mayoría de bacteriemias por enterobacterias productoras de BLEE fueron detectadas durante el segundo período (9 casos, 90%, $p=0,035$). Estos episodios estaban causados por *E. coli* (un episodio durante el primer período y ocho casos durante el segundo) y por *Klebsiella pneumoniae* (un caso durante el segundo; tabla 4.5.1). Cinco de las bacteriemias producidas por enterobacterias productoras de BLEE se identificaron en pacientes con BC y otras cinco en pacientes con BRCS ($p=0,442$, tabla 4.5.2).

En veintinueve casos de bacteriemias por bacilos gramnegativos (31%) se demostró resistencia a quinolonas. De ellas, 12 (41%) se evidenciaron durante primer período (año 1998) y 17 (59%) durante el segundo (año 2011). Así mismo, en estas bacteriemias por BGN se evidenció resistencia a quinolonas en 14 casos de BC (48%) y en 15 casos de BRCS (52%, $p=0,304$). Durante el primer período el 26 % de las enterobacterias aisladas eran resistentes a quinolonas y el 30 % durante el segundo ($p=0,769$). La proporción de bacteriemias por enterobacterias resistentes a



quinolonas fue del 24 % en las BC frente al 35% en las BRCS ($p=0,263$) y la de bacteriemias por *E. coli* resistente a quinolonas fue del 29% en pacientes con BRCS (10 pacientes) y del 16% (8 pacientes) en los casos de BC (tabla 4.5.4).

Tabla 4.5.1 Resistencias antibióticas en bacteriemia comunitaria en función del periodo

Microorganismos	Primer período 1998 (N= 86)	Segundo período 2011 (N=100)	RR (IC 5%)	P
<i>S. aureus</i>	16 (19)	16 (16)	1,1 (0,6-2,1)	0,638
SARM	2 (2)	6 (6)	0,3 (0,1-1,4)	0,109
Enterobacterias	34 (40)	50 (50)	0,8 (0,6-1,1)	0,152
BLEE	1 (1)	9 (9)	0,2 (0,1-1,3)	0,035
BGN	39 (45)	54 (54)	0,8 (0,6-1,1)	0,239
BGN resistentes a quinolonas	12 (14)	17(17)	0,8 (0,4-1,6)	0,569

SARM: *Staphylococcus aureus* metiliclin resistente. BLEE: betalactamasas de espectro extendido. BGN: bacilos gramnegativos

Tabla 4.5.2 Resistencias antibióticas según el tipo de bacteriemia

Especies	BC (N=106)	BRCS (N=80)	RR (IC 95%)	P
<i>S. aureus</i>	14 (13)	18 (22)	0,6 (0,3-1,1)	0,066
SARM	1 (1)	7 (9)	9,6 (1,2-76)	0,046
Enterobacterias	50 (47)	34 (43)	0,7 (0,2-2,5)	0,443
BLEE	5 (5)	5 (6)	1,3 (0,4-4,4)	0,442
BGN	55 (52)	38 (47)	1,1 (0,8-1,5)	0,554
BGN resistentes a quinolonas	14 (13)	15 (19)	0,7 (0,4-1,4)	0,304

SARM: *Staphylococcus aureus* metiliclin resistente. BLEE: betalactamasas de espectro extendido. BGN: bacilos gramnegativos.



Tabla 4.5.3 Enterobacterias con resistencia a quinolonas en función del período

Enterobacterias	Primer período (N=34) (n=%)	Segundo período (N=50) (n=%)
Enterobacterias resistentes	9 (26)	15 (30)
<i>E. coli</i>	7 (21)	11 (22)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0	1 (2)
<i>Proteus mirabilis</i>	1 (3)	1 (2)
<i>Enterobacter aerógenes</i>	0	1 (2)
<i>Enterococcus cloacae</i>	1 (3)	1 (2)

Tabla 4.5.4 Enterobacterias con resistencia a quinolonas en función del tipo de bacteriemia

Enterobacterias	Comunitaria (N=50)	Sistema sanitario (N=34)
Enterobacterias resistentes	12 (24)	12 (35)
<i>Escherichia coli</i> *	8 (16)	10 (29)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 (2)	0
<i>Proteus mirabilis</i>	1 (2)	1 (3)
<i>Enterobacter aerógenes</i>	1 (2)	0
<i>Enterobacter cloacae</i>	1 (2)	1 (3)

*En dos ocasiones el microorganismo aislado era resistente a quinolonas y a cefalosporinas de tercera generación.



4.6 TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO

4.6.1 Tratamiento antibiótico empírico prescrito al ingreso

El número antibióticos prescritos de forma empírica en los 168 pacientes durante ambos períodos fue 247 (1,5 antibióticos por paciente). Se administraron 123 antibióticos en los 74 pacientes correspondientes al primer período (1,7 antibióticos por paciente) y 124 antibióticos a los 94 pacientes durante el segundo (1,3 antibióticos por paciente, $p=0,008$). La administración de amoxicilina/clavulánico y aztreonam fue más frecuente durante el primer período. Determinados antibióticos comercializados previamente a 1998 como levofloxacino, piperacilina/tazobactam y meropenem fueron prescritos sólo durante segundo período. Algunos antibióticos como linezolid y tigeciclina no estaban disponibles durante el primer período (tabla 4.6.1.1).

En el tratamiento empírico de los 92 pacientes con BC se emplearon 125 antibióticos (1,4 antibióticos por paciente) y 122 antibióticos en los 76 pacientes con BRCS (1,6 antibióticos por paciente). No hubo diferencias significativas en la prescripción de glicopéptidos, carbapenemas ni piperacilina/tazobactam (tabla 4.6.1.2). Los antibióticos con actividad frente a SARM (glicopéptidos, doxiciclina y cotrimoxazol) constituyeron el 5% de las prescripciones durante el primer período y el 19% (incluyéndose aquí ya linezolid y tigeciclina) durante el segundo ($p=0,005$,



tabla 4.6.1.1). Así mismo, este tipo de prescripción constituía el 6% de las prescripciones en casos de BC y el 15% en casos de BRCS ($p=0,032$, tabla 4.6.1.2).

Tabla 4.6.1.1 Tratamiento antibiótico empírico según períodos

Tratamiento empírico	AB en 1998 (N=123) (n=%)	AB en 2011 (N=124) (n=%)	P
Penicilinas	44 (36)	36 (29)	0,393
Penicilina G	1 (1)	0	0,497
Ampicilina	0	1 (1)	0,497
Cloxacilina	3 (2)	1 (1)	0,307
Amoxicilina/clavulánico	40 (32)	22 (18)	0,015
Piperacilina/tazobactam	0	12 (12)	0,001
Cefalosporinas	20 (16)	18 (14)	0,704
Cefalosporina de 1 ^a G	3 (2)	0	0,121
Cefalosporina de 2 ^a G	1 (1)	1 (1)	0,784
Cefalosporina de 3 ^a G	15 (12)	16 (13)	0,886
Cefepima	1 (1)	1 (1)	0,784
Aztreonam	15 (12)	0	<0,001
Carbapenemas	7 (7)	20 (12)	0,008
Meropenem	0	15 (12)	<0,001
Imipenem	7 (6)	3 (2)	0,192
Ertapenem	0	2 (2)	0,251
Quinolonas	12 (10)	19 (15)	0,187
Levofloxacin	0	11 (9)	0,002
Ciprofloxacino	12 (10)	8 (6)	0,342
Clindamicina	4 (3)	1 (1)	0,182
Glicopéptidos	6 (5)	12 (10)	0,147
Aminoglucósidos	7 (6)	5 (4)	0,545
Miscelánea	8 (6)	13 (10)	0,263
Linezolid	0	4 (3)	0,006
Tigecilina	0	1 (1)	0,493
Rifampicina	1 (1)	1 (1)	0,784
Metronidazol	4 (3)	2 (2)	0,338
Macrólidos	3 (2)	2 (2)	0,632
Doxiciclina	0	1 (1)	0,493
Cotrimoxazol	0	2 (2)	0,251

G: generación, $p=0,0052$



Tabla 4.6.1.2 Tratamiento antibiótico empírico según tipo de bacteriemia

Tratamiento empírico	En BC (N=125) (n=%)	En BRCS (N=122) (n=%)	P
Penicilinas	48 (38)	32 (26)	0,061
Penicilina G	1 (1)	0	0,506
Amoxicilina/clavulánico	37 (30)	25 (20)	0,099
Ampicilina	1 (1)	0	0,506
Cloxacilina	2 (2)	2 (2)	0,98
Piperacilina/tazobactam	7 (6)	5 (4)	0,574
Cefalosporinas	16 (13)	22 (20)	0,143
Cefalosporina de 1 ^a G	2 (2)	1 (2)	0,632
Cefalosporina de 2 ^a G	1 (1)	1 (1)	0,986
Cefalosporina de 3 ^a G	12 (10)	19 (16)	0,157
Cefepima	1 (1)	1 (1)	0,986
Aztreonam	11 (9)	4 (3)	0,069
Carbapenemas	10 (8)	17 (14)	0,135
Meropenem	5 (4)	10 (8)	0,168
Imipenem	5 (4)	5 (4)	0,968
Ertapenem	0	2 (2)	0,151
Quinolonas	19 (15)	12 (10)	0,204
Levofloxacino	6 (5)	5 (4)	0,789
Ciprofloxacino	13 (10)	7 (6)	0,18
Clindamicina	3 (2)	2 (2)	0,671
Glicopéptidos	7 (6)	11 (9)	0,302
Aminoglucósidos	6 (5)	6 (5)	0,965
Otros	5 (4)	16 (13)	0,001
Linezolid	1 (1)	3 (2)	0,302
Tigecilina	0	1 (1)	0,493
Rifampicina	1 (1)	1 (1)	0,986
Metronidazol	1 (1)	5 (4)	0,092
Macrólidos	2 (2)	3 (2)	0,632
Doxiciclina	0	1 (1)	0,493
Cotrimoxazol	0	2 (2)	0,151

G: generación. Cobertura empírica frente a SARM con linezolid, vancomicina o teicoplanina en 8/125 en BC y en 14/122 en BRCS (p=0,150)
p=0,04



El tratamiento antibiótico empírico se consideró inadecuado (TEI) en 37 pacientes (22%).

Diecinueve pacientes correspondían al primer período (26%) y dieciocho (19%) al segundo. Entre ellos se encontraban cuatro pacientes del primer período y dos del segundo que no recibieron ningún antimicrobiano durante las primeras 24 horas.

4.6.2 Microorganismos aislados en pacientes con cobertura empírica inadecuada

Encontramos diferencias significativas en cuanto al TEI por los diferentes microorganismos ($p=0,03$) siendo más alta en el caso de las bacteriemias por SARM (62,5%), los BGNNF (57,1%) y los anaerobios (100%, Tabla 4.6.2.1).

Además la tasa de TEI en los pacientes con bacteriemia polimicrobiana fue de 0,2 (7'5%).

No encontramos diferencias en la distribución de microorganismos en las bacteriemias con TEI por periodos, siendo cocos grampositivos los microorganismos más frecuentes (Tablas 4.6.2.1 y 4.6.2.2).

Encontramos diferencias significativas según el tipo de bacteriemia en el conjunto de los cocos grampositivos, con mayor TEI en las BRCS ($p=0,001$). Adicionalmente, se evidenciaron 2 casos de BC con tratamiento inadecuado producido por estafilococos (el 13 % de los mal tratados en las BC), frente a 12 casos en los pacientes con BRCS (el 50% de los mal tratados en las BRCS, $p=0,095$, tabla 4.6.2.3).



Las bacteriemias por bacilos gramnegativos fueron responsables de un número mayor de casos con TEI en pacientes con BC (10 casos, 63%) que en pacientes con BRCS (6 casos, 25%, $p=0,006$, tabla 4.6.2.3).

Tabla 4.6.2.1 Porcentaje de tratamiento antibiótico inadecuado por microorganismos

Microorganismos	Con Tto inadecuado (N=40)	Bacterias Totales (N=186)	Tasa de tto inadecuado
Cocos grampositivos	22	91	24,2
<i>S. aureus</i>	8	32	25,0
SARM	5	8	62,5
ECN	6	17	35,3
Enterococos	3	10	30,0
<i>Streptococcus</i> spp.	5	32	15,6
Bacilos gramnegativos	16	93	17,2
Enterobacterias	12	84	14,3
Enterobacterias BLEE	3	10	30,0
Enterobacterias R a Q*	3	24	12,5
BGN no fermentadores	4	7	57,1
Otros BGN	0	2	0,0
<i>Haemophilus influenzae</i>	0	1	0,0
<i>Neisseria meningitidis</i>	0	1	0,0
Anaerobios	2	2	100,0

SARM: *S. aureus* resistente a meticilina. BLEE: Betalactamasas de espectro extendido. R: resistentes. Q: quinolonas.
BGN: bacilos gramnegativos.

*Una enterobacteria resistente a quinolonas asociada a sistema sanitario es también BLEE y está contabilizada en las dos casillas.
 $p=0,03$



Tabla 4.6.2.2 Tratamiento antibiótico empírico inadecuado por microorganismos y periodo

Microbiología N=40	Primer período (N=19)	Segundo período (N=21)	P
Cocos grampositivos	10 (53)	12 (57)	0,774
<i>S. aureus</i>	4 (21)	4 (19)	0,546
SAMR	2 (11)	3 (14)	0,50
<i>Staphylococcus coagulasa negativo</i>	3 (16)	3 (14)	0,582
<i>Streptococcus spp.</i>	2 (11)	3 (14)	0,593
<i>Enterococos</i>	1 (5)	2 (10)	0,571
Enterobacterias	6 (32)	6 (28)	0,835
<i>E. coli</i> sensible	1 (5)	2 (10)	0,50
<i>E. coli</i> resistente a quinolonas *	2 (11)	1 (5) **	0,50
Enterobacterias BLEE **	1 (5)	2 (10)	0,50
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 (5)	0	0,50
<i>Klebsiella oxytoca</i>	0	1 (5)	0,50
<i>Enterobacter cloacae</i>	0	1 (5)	0,50
<i>Salmonella typhimurium</i>	1 (5)	0	0,50
Bacilos gramnegativos no fermentador	3 (16)	1 (5)	0,265
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3 (16)	1 (5)	0,265
Anaerobios	0	2 (10)	0,26
<i>Bacteroides fragilis</i>	0	1 (5)	0,525
<i>Clostridium spp.</i>	0	1 (5)	0,525

SARM: *S. aureus* resistente a meticilina. BLEE: betalactamasa de espectro extendido.

*Un *E. coli* resistente a quinolonas durante el segundo período fue también BLEE contabilizando en época 2 dos veces (n=21 aunque suma 22).

**En la primera época es un *Enterobacter cloacae* y en la segunda dos *E. coli*.

p=0,632



Tabla 4.6.2.3 Tratamiento antibiótico empírico inadecuado por microorganismos y tipo de bacteriemia

Microbiología (N=40)	BC (N=16)	BRCS (N=24)	P
Cocos grampositivos	4 (25)	18 (75)	0,001
<i>S. aureus</i>	2 (13)	6 (25)	0,465
SAMR	1 (6)	4 (17)	0,642
<i>Staphylococcus coagulasa negativo</i>	0	6 (25)	0,248
<i>Streptococcus spp.</i>	1 (6)	4 (17)	0,589
<i>Enterococos</i>	1 (6)	2 (8)	0,539
Enterobacterias	9 (56)	3 (13)	0,045
<i>E. coli</i> sensible *	2 (13)	1 (4)	0,618
<i>E. coli</i> resistente a quinolonas **	2 (13)	1 (4) **	0,618
Enterobacterias BLEE ***	1 (6)	2 (8)	0,127
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 (6)	0	0,75
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1 (6)	0	0,75
<i>Enterobacter cloacae</i>	1 (6)	0	0,75
<i>Salmonella typhimurium</i>	1 (6)	0	0,75
Bacilos Gramnegativos no fermentador	1 (6)	3 (13)	0,47
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 (6)	3 (13)	0,47
Anaerobios	2 (13)	0	0,153
<i>Bacteroides fragilis</i>	1 (6)	0	0,40
<i>Clostridium spp.</i>	1 (6)	0	0,40

SARM: *S. aureus* resistente a meticilina. BLEE: betalactamasas de espectro extendido

**E. coli* sensible a quinolonas y a cefalosporinas de 3^a generación.

** Un *E. coli* resistente a quinolonas asociada a sistema sanitario es también BLEE, contabilizado dos veces

***En las BC es un *Enterobacter cloacae*; en las BRCS son dos *E. coli*.

p=0,014



4.6.3 Origen de la bacteriemia en pacientes con tratamiento empírico inadecuado

En la tabla 4.6.3.1 se puede observar que durante el primer período hubo una tendencia a que los pacientes con bacteriemia de origen urinario recibieran una cobertura antibiótica inadecuada ($p=0,07$) y a que pacientes con bacteriemia primaria (origen no conocido) recibieran tratamiento adecuado. El conocimiento del resultado microbiológico condicionó cambio en el tratamiento antibiótico en 37 casos (49%) del primer período y 38 (51%) del segundo.

La mayor tasa de TEI por foco es en las endocarditis y la menor en las bacteriemias con catéter central como origen (Tabla 4.6.3.2).

Tabla 4.6.3.1 Origen de la bacteriemia en pacientes con tratamiento empírico inadecuado por periodos

Infección origen de la bacteriemia	Primer período 1998 (N=19)	Segundo período 2011 (N=18)	P
Urinario	7 (37)	2 (11)	0,073
Intraabdominal	2 (11)	3 (17)	0,473
Primaria	2 (11)	7 (39)	0,051
Neumonía	2 (11)	3 (17)	0,473
IRA *	2 (11)	0	0,256
Catéter central	1 (5)	0	0,513
Endocarditis	2 (11)	1 (6)	0,520
Cutáneo	1 (5)	1 (6)	0,743
Otras	0	1 (6)	0,486

*IRA: Infecciones respiratorias no neumónicas. Entre paréntesis se expresa el porcentaje.
 $p=0,14$



Tabla 4.6.3.2 Tasa de tratamiento empírico inadecuado por foco de la bacteriemia

Infección origen de la bacteriemia	Pacientes con Tto inadecuado (N=37)	Total de Pacientes por focos (N=168)	Tasa de TEI por foco (%)
Urinario	9	51	18
Intraabdominal	5	32	16
Primaria	9	32	28
Neumonía	5	21	24
IRA *	2	6	33
Catéter central	1	9	11
Endocarditis	3	6	50
Cutáneo	2	5	40
Otras	1	6	17

*IRA: Infecciones respiratorias no neumónicas. Entre paréntesis se expresa el porcentaje.
p=0,546

4.7 MORTALIDAD DEL PACIENTE

La mortalidad total de los pacientes con bacteriemia fue del 23% (39 pacientes). La mortalidad fue atribuible a la infección en el 82% de los fallecidos (32 casos). No observamos diferencias significativas en la mortalidad global por periodos (23% vs 23,4%, $p = 0,95$) ni en la mortalidad durante la primera semana que fue del 35% durante el primer período y del 77% en el segundo ($p=0,062$). No se observaron tampoco diferencias en la mortalidad global para los pacientes con BC y BRCS (23% vs 24% respectivamente ($p = 0,896$)). La mortalidad en la primera semana fue del 48% (10 casos) para pacientes con BC y del 72% (13 casos) para los pacientes



con BRCS ($p=0,242$) y a 30 días del 48% en BC (10 casos) y del 28% (5 casos) en las BRCS ($p=0,332$, tabla 4.1.2.3).

4.7.1 Mortalidad durante el primer período. Análisis univariante.

La mortalidad de este grupo de pacientes fue del 22% (17 pacientes). Once pacientes ingresaron en UCI (15%). Entre las variables relacionadas con la mortalidad durante el primer período destacaron la gravedad de la enfermedad de base, el índice de Pitt (con un valor igual o superior a 3 puntos), la desnutrición (definida mediante albúmina $<3\text{g/dl}$) y la trombopenia (recuento inferior a $125000/\text{mm}^3$). El tratamiento inmunosupresor no se asoció con la mortalidad. El tratamiento inicial inadecuado tampoco guardó relación con la mortalidad del paciente durante este período (Tablas 4.7.1.2 y 4.7.1.3).

Tabla 4.7.1.1 Características demográficas y epidemiológicas de pacientes fallecidos y supervivientes durante en el primer período (1998)

Características demográficas y epidemiológicas	Fallecidos (N=17)	Supervivientes (N=57)	RR (IC 95%)	P
Edad (años) *	68,7 (17,6)	69,1 (18,6)	–	0,943
Edad (≥ 75 años)	8 (47)	28 (49)	0,7 (0,3-1,7)	0,881
Sexo masculino	10 (59)	28 (49)	1,4 (0,6-3,2)	0,482
CSS	4 (24)	13 (23)	1,1 (0,4-2,9)	1,00
Índice Katz C-G	5 (29)	10 (18)	1,6 (0,7-4,)	0,469
Hospital de día	2 (12)	3 (5)	1,9 (0,6-5,9)	0,699
BC	11 (65)	41 (72)	0,8 (0,3-1,9)	0,567
BRCS	7 (42)	23 (40)	1 (0,5-1,9)	0,986

CSS: centro sociosanitario. BC: bacteriemia comunitaria. BRCS: bacteriemia relacionada con sistema sanitario.

* Media (desviación estándar).



Tabla 4.7.1.2 Comorbilidad y factores de riesgo intrínsecos en pacientes fallecidos y supervivientes durante en el primer período (1998)

Comorbilidad y FR intrínsecos	Fallecidos (N=17)	Supervivientes (N=57)	RR (IC 95%)	P
Enfermedad de base				
No fatal	8 (47)	47 (82)	0,6 (0,4-0,9)	0,009
Últimamente fatal	7 (41)	9 (16)	2,6 (1,2-5,6)	0,058
Rápidamente fatal	2 (12)	1 (2)	3,2 (0,2-8,3)	0,25
Comorbilidad	14 (82)	36 (63)	2,8 (0,7-7,1)	0,138
Índice de Charlson *	2,8 (1,2)	2,2 (2,3)	-	0,229
Diabetes	3 (18)	10 (18)	1,0 (0,3-3,0)	0,992
IRC	3 (18)	8 (14)	1,2 (0,4- 3,6)	1,000
Hemodiálisis	2 (12)	2 (4)	2,4 (0,8-7,1)	0,478
IC	2 (12)	10 (18)	0,7 (0,2-2,4)	0,800
EPOC	2 (12)	6 (11)	1,1 (0,3-3,4)	1,000
Herida crónica	4 (23)	3 (5)	2,9 (1,3-6,7)	0,074
Hepatopatía crónica	3 (18)	6 (11)	1,6 (0,2-4,3)	0,715
Neoplasia	4 (24)	6 (11)	2,0 (0,8-5,0)	0,33
Inmunosupresión	8 (47)	9 (16)	0,71 (0,1- 4,5)	1,000
Trasplante **	1 (6)	4 (7)	0,9 (0,1-5,6)	1,000

IRC: insuficiencia renal crónica, IC: insuficiencia cardiaca, EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

*Las variables cuantitativas se expresan con media y desviación estándar entre paréntesis

**Incluye trasplante de órgano sólido y de precursores hematopoyéticos



Tabla 4.7.1.3 Factores de riesgo extrínsecos y presentación clínica en pacientes fallecidos y supervivientes en el primer periodo (1998)

FR extrínsecos y datos clínicos	Fallecidos (N=17)	Supervivientes (N=57)	RR (IC 95%)	P
Catéter central	0	1 (2)	–	1
Sonda vesical	0	7 (12)	–	0,29
AB 7 días previos	5 (29)	11 (19)	4,2 (0,7-25,6)	0,5
TAS *	115,3 (35,7)	121,1 (31,1)	–	0,517
TAD *	64,2 (16,4)	66,7 (17,7)	–	0,609
FC *	99,8 (28,5)	100,9 (19,6)	–	0,86
Temperatura (°C)*	38,5 (0,9)	38,1 (0,9)	–	0,101
Pitt (≥3)	9 (53)	11 (19)	3,0 (1,4-6,7)	0,017
Leucocitos >12000/mm ³	7 (41)	6 (63)	0,5 (0,1-2,4)	0,107
Plaquetas <125000/mm ³	8 (47)	10 (18)	3,5 (0,3-19,2)	0,014
INR > 1,5	4 (31)	10 (20)	2,1 (0,4-11)	0,385
Albúmina < 3 g/dl	10 (59)	15 (26)	3,22 (1,29-7,7)	0,008
Creatinina ≥ 1,7 mg/dl	7 (41)	23 (41)	0,2 (0,1-1,5)	0,994
Tratamiento adecuado	11 (65)	42 (74)	0,7 (0,3-1,7)	0,679
Ingreso UCI	3 (18)	8 (14)	1,2 (0,1-10)	1,00

AB: Antibiótico. TAS: Tensión arterial sistólica. TAD: Tensión arterial diastólica. FC: frecuencia cardiaca. INR: Razón internacional normalizada. UCI: Unidad de cuidados intensivos.

*Las variables cuantitativas se expresan con media, desviación estándar entre paréntesis.

4.7.2 Mortalidad durante el segundo período. Análisis univariante

La edad media de los pacientes fallecidos durante el segundo período (75,7 años) era superior a la de los supervivientes (65,6 años, $p=0,023$; tabla 4.7.2.1). Diez pacientes ingresaron en UCI (11%). Entre las variables relacionadas con la mortalidad destacan la deficiencia funcional, padecer heridas crónicas, la desnutrición, el tratamiento no adecuado, no tener fiebre al ingreso [C12], la tensión arterial diastólica más baja, la acidosis ($pH < 7,20$), el deterioro de la coagulación



(INR>1,5), un valor del índice de Pitt igual o superior a 3 y la insuficiencia renal al ingreso (creatinina sérica superior o igual a 1,7 mg/dl). Portar un catéter central o recibir tratamiento intravenoso de modo ambulatorio (hospital de día) se asoció con una menor mortalidad (tablas 4.7.2.2 y 4.7.2.3). La inmunosupresión no se asoció con incrementó la mortalidad durante este período (tabla 4.7.2.2).

Tabla 4.7.2.1 Características demográficas y epidemiológicas de pacientes fallecidos y supervivientes durante el segundo periodo (2011)

Características clínicas y demográficas	Fallecidos (N=22)	Supervivientes (N=72)	RR (IC 95%)	P
Edad (años) *	75,7 (16,6)	65,6 (18,5)	–	0,023
Edad (≥75 años)	13 (59)	27 (38)	2,0 (0,9-4,2)	0,066
Sexo masculino	15 (68)	43 (60)	1,3 (0,6-2,9)	0,503
CSS	9 (41)	15 (21)	2,1 (1,0-4,2)	0,054
Índice Katz C-G	11 (50)	14 (19)	2,9 (1,4-5,9)	0,009
Hospital de día	0	14 (19)	–	0,035
BC	10 (46)	27 (38)	1,3 (0,6-2,6)	0,551
BRCS	10 (45)	36 (50)	0,9 (0,5-1,5)	0,718

CSS: centros sociosanitario. BC: bacteriemia comunitaria. BRCS: bacteriemia relacionada con sistema sanitario.

* Las variables cuantitativas se expresan con media, entre paréntesis desviación estándar.



Tabla 4.7.2.2 Comorbilidad y factores de riesgo intrínsecos en pacientes fallecidos y supervivientes durante el segundo periodo (2011)

FR intrínsecos y Comorbilidades	Fallecidos (N=22)	Supervivientes (N=72)	RR (IC 95%)	P
Tipo de enfermedad de base				
No fatal	8 (36)	42 (58)	1,3 (0,9-1,6)	0,063
Últimamente fatal	10 (46)	25 (35)	1,4 (0,7-3,0)	0,339
Rápidamente fatal	4 (18)	5 (7)	2,1 (0,9-5,0)	0,24
Comorbilidad	20 (91)	57 (79)	2,2 (0,6-8,4)	0,362
Índice de Charlson *	2,7 (2,1)	2,2 (1,8)	–	0,209
Diabetes	4 (18)	18 (25)	0,7 (0,3-1,9)	0,63
IRC	2 (9)	8 (11)	0,9 (0,2-3,1)	1,00
Hemodiálisis	1 (5)	2 (3)	1,5 (0,3-7,7)	0,55
IC	4 (18)	6 (8)	1,9 (0,8-4,5)	0,348
EPOC	3 (14)	3 (4)	2,3 (0,9-5,9)	0,267
Herida crónica	4 (18)	3 (5)	0,3 (0,1-0,6)	0,035
Hepatopatía crónica	1 (5)	4 (6)	0,9 (0,1-5,3)	1,00
Neoplasia	4 (18)	19 (26)	0,7 (0,3-1,9)	0,451
Inmunosupresión	2 (8)	24 (33)	0,3 (0,1-2,1)	0,285
Trasplante **	1 (5)	9 (13)	0,4 (0,1-2,7)	0,518

IRC: insuficiencia renal crónica, IC: insuficiencia cardiaca, EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

* Las variables cuantitativas se expresan con media, entre paréntesis desviación estándar.

** Incluye trasplante de órgano sólido y de precursores hematopoyético.



Tabla 4.7.2.3 Factores de riesgo extrínsecos y presentación clínica en los pacientes fallecidos y supervivientes del segundo periodo (2011)

FR extrínsecos y datos clínicos	Fallecidos (N=22)	Supervivientes (N=72)	RR (IC 95%)	P
Catéter central	0	17 (24)	–	0,01
Sonda vesical	1 (5)	9 (13)	0,4 (0,1-2,7)	0,518
AB 7 días previos	2 (9)	4 (6)	2,0 (0,3-9,4)	0,6
TAS *	106,6 (31)	116,9 (23,4)	–	0,101
TAD *	57,9 (16,6)	68 (13,4)	–	0,005
FC *	97,1 (14,7)	97,3 (20)	–	0,97
Temperatura (°C) *	37,7 (0,7)	38,1 (0,7)	–	0,012
Pitt	2,4 (1,8)	0,8 (1,2)	–	<0,001 _[C13]
Pitt (≥3)	8 (36)	6 (9)	3,2 (1,7-6,3)	0,004
Leucocitos >12000/mm ³	12 (55)	31 (43)	2,0 (1-4,3)	0,304
Plaquetas <125000/mm ³	6 (27)	19 (26)	1,2 (0,4-4)	0,935
pH < 7,20	7 (32)	5 (7)	1,9 (1,0-3,8)	0,006
INR > 1,5	12 (55)	14 (19)	4,9 (1,8-13,8)	0,001
Albúmina < 3 g/dl	13 (59)	24 (34)	2,5 (1,1-5)	0,03
Creatinina ≥1,7 mg/dl	13 (59)	22 (31)	3,2 (1,2-8,8)	0,015
Tto adecuado	13 (59)	63 (88)	0,3 (0,2-0,7)	0,007
Ingreso UCI *	4 (18)	6 (8)	2,4 (0,6-9,6)	0,36

AB: antibiótico, TAS: Tensión arterial sistólica. TAD: Tensión arterial diastólica. FC: frecuencia cardiaca. INR: Razón Internacional normalizada. Tto: tratamiento. UCI: Unidad de cuidados intensivos.

*Entre paréntesis las variables cuantitativas se expresan con media, entre paréntesis desviación estándar.

4.7.3 Mortalidad considerando ambos periodos. Análisis univariante

La edad mostró una tendencia a ser más elevada en los pacientes fallecidos (p=0,097). El índice de Katz, la presencia y gravedad de la comorbilidad del paciente y la existencia de heridas crónicas se relacionaron con una mayor mortalidad (tablas 4.7.3.1 y 4.7.3.2). Un índice de Pitt igual o superior a 3, un origen de la bacteriemia



distinto a la infección del tracto urinario y un tratamiento empírico inadecuado también se asociaron con la mortalidad en este análisis (tabla 4.7.3.3).

Otras variables significativas en el análisis univariante fueron la tendencia a tensión arterial diastólica baja al ingreso, la desnutrición (albúmina <3g/dl) y la prolongación del INR. Los pacientes con catéter central presentaron una mortalidad menor ($p=0,014$). No se encontraron diferencias de mortalidad entre los dos períodos de tiempo estudiados (años 1998 y 2011).

Tabla 4.7.3.1 Características demográficas y epidemiológicas de pacientes fallecidos y supervivientes considerando ambos períodos

Características demográficas y epidemiológicas	Fallecidos (N=39)	Supervivientes (N=129)	RR (IC 95%)	P
Edad *	72,7 (17,2)	67,1 (18,6)	–	0,097
Edad (≥ 75 años)	21 (54)	55 (43)	0,6 (0,3-1,3)	0,22
Sexo masculino	25 (64,1)	71 (55)	1,5 (0,7-3,1)	0,32
Primer período	17 (44)	57 (44)	1 (0,5-2)	0,95
CSS	13 (34)	28 (22)	1,9 (0,9-4,1)	0,11
Índice Katz C-G	16 (41)	27 (21)	2,1 (1,2-3,5)	0,012
Hospital de día	2 (5)	17 (13)	0,4 (0,1-1,6)	0,16
BC	21 (54)	68 (53)	1,1 (0,5-2,2)	0,9
BRCS	17 (45)	59 (46)	0,9 (0,6-1,4)	0,818

CSS: centro sociosanitario, BC: bacteriemia comunitaria, BRCS: bacteriemia relacionada con sistema sanitario

* Media, entre paréntesis desviación estándar.



Tabla 4.7.3.2 Comorbilidad y factores de riesgo intrínsecos en pacientes fallecidos y supervivientes considerando ambos periodos

Factores de riesgo intrínsecos y Comorbilidades	Fallecidos (N=39)	Supervivientes (N=129)	RR (IC 95%)	P
Tipo de enfermedad de base				
No fatal	16 (41)	89 (69)	0,31 (0,15-0,65)	0,002
Últimamente fatal	17 (44)	34 (26)	2,16 (1,03-4,54)	0,04
Rápidamente fatal	6 (5)	6 (15)	3,73 (1,13-12,3)	0,023
Comorbilidad	34 (87)	93 (72)	2,62 (0,95-7,26)	0,05
Índice de Charlson *	2,8 (1,7)	2,2 (2,0)	-	0,08
Diabetes	7 (18)	28 (22)	0,79 (0,31-1,98)	0,61
IRC	5 (13)	16 (12)	1,4 (0,42-4,34)	0,74
Hemodiálisis	3 (8)	4 (3)	2,6 (0,56-12,17)	0,21
IC	2 (12)	10 (18)	0,67 (0,17-2,38)	0,80
EPOC	5 (13)	9 (7)	1,96 (0,62-6,24)	0,27
Herida crónica	8 (21)	5 (4)	6,31 (0,9-44,2)	0,001
Hepatopatía crónica	4 (10)	10 (8)	0,3 (0,3-3,21)	0,62
Neoplasia	8 (21)	25 (19)	1 (0,22-4,6)	0,88
Inmunosupresión	10 (26)	33 (26)	1 (0,44-2,28)	0,99
Trasplante **	2 (5)	13 (10)	1,1(0,2-74,3)	0,34

IRC: insuficiencia renal crónica. IC: insuficiencia cardíaca. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

* Media, entre paréntesis desviación estándar.

**Incluye trasplante de órgano sólido y de precursores hematopoyéticos.



Tabla 4.7.3.3 Factores de riesgo extrínsecos y presentación clínica de los pacientes fallecidos y supervivientes considerando ambos periodos

FR extrínsecos y datos clínicos	Fallecidos (N=39)	Supervivientes (N=129)	RR (IC 95%)	P
Catéter central	0	18 (14)	–	0,014
Sonda vesical	1 (3)	16 (12)	0,19 (0,1-1,5)	0,074
AB 7 días previos	7 (18)	15 (12)	0,9 (0,9-0,2)	0,305
TAS *	110,4 (32,9)	118,8 (27,1)	–	0,112
TAD*	60,7 (16,6)	67,4 (15,4)	–	0,02
FC *	98,3 (21,6)	98,9 (19,8)	–	0,88
Temperatura (°C)*	38 (0,9)	38,1 (0,8)	–	0,74
Pitt *	2,4(2,1)	1,1(1,6)	–	<0,001
Pitt (≥3)	17 (44)	17 (13)	5 (2,2-11,2)	<0,001
Leucocitos >12000/mm ³	19 (49)	67 (52)	0,2 (0,5-0,2)	0,72
Plaquetas <125000/mm ³	14 (36)	29 (23)	1,9 (0,9-4,2)	0,098
INR > 1,5	16 (46)	23 (19)	2,53 (1,45-4,41)	0,002 [LM14]
Albúmina <3 g/dl	23 (61)	38 (30)	2,45 (0,9-6,6)	0,001
Creatinina ≥1,7mg/d	20 (51)	45 (35)	2,1 (1-4,5)	0,062
Tto adecuado	24 (62)	107 (83)	0,5 (0,2-1,6)	0,005
Ingreso UCI	7 (18)	14 (11)	5 (1,5-1,7)	0,24
Foco urinario	1 (3)	50 (39)	0,1 (0,1-0,4)	0,004
IRA o abdominal	15 (39)	23 (18)	21 (3-158)	0,004
Otros focos	23 (59)	56 (43)	33 (4,1-262)	0,001

AB: antibiótico. TAS: tensión arterial sistólica. TAD: tensión arterial diastólica. FC: frecuencia cardíaca.

INR: Razón internacional normalizada. Tto: tratamiento. UCI: unidad de cuidados intensivos. IRA: infección respiratoria.

. * Media (desviación estándar).



4.7.4 Mortalidad según el origen de la bacteriemia

Respecto al foco originario de la bacteriemia hubo mayor mortalidad cuando el foco era una neumonía ($p < 0,001$) [C15] y menor mortalidad cuando el origen era urinario (tabla 4.7.4).

Tabla 4.7.4 Tasas de mortalidad por origen de la infección

Origen de la bacteriemia	Fallecidos (N=39)	Bacteriemias (N=168)	Tasa de mortalidad (%)
Urinario	1	51	2
Intraabdominal	12	32	38
Primaria	8	32	25
Neumonía	11	21	52,3
IRA	3	6	50
Catéter central	1	9	11,1
Endocarditis	1	6	17
Cutáneo	2	6	33,3
Otras	0	5	0
Total	39	168	23,2

IRA: infección respiratoria aguda
 $p=0,0001$



4.7.5 Factores de riesgo de mortalidad durante el ingreso. Análisis multivariante

Las variables asociadas de forma independiente con la mortalidad fueron la desnutrición (albúmina <3 g/dl), el origen de la bacteriemia diferente a la infección urinaria, (infección respiratoria o intraabdominal), un índice de Pitt mayor de 2 y el tratamiento empírico inadecuado.

Tabla 4.7.5 Factores pronósticos de mortalidad en pacientes con bacteriemia al ingreso. Análisis Multivariante.

Modelo	OR	95% IC	P
Desnutrición (albúmina <3gr/dL)	3,5	1,4-8,4	0,006
Origen de la bacteriemia			
Infección intraabdominal o respiratoria	44.2	4,9-401,2	0,001
Infección urinaria	0,06	0,62-0,008	0,011
Índice de Pitt >2	6,1	2,1-17,5	0,001
Tratamiento inadecuado	4,2	1,5-11,8	0.007

IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio.

El análisis multivariante se realiza mediante regresión logística.



Universidad Autónoma de Madrid
Facultad de Medicina
2015

*Presentación clínica, etiología y pronóstico de dos
cohortes de bacteriemia extrahospitalaria*

M^a Pilar Sanz Carabaña

5.DISCUSIÓN^[A16]



5.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA

5.1.1 Características demográficas y clínicas de la población por períodos

La incidencia de la bacteriemia extrahospitalaria fue similar en ambos períodos y algo superior a la hallada en otros estudios de hospitales con pacientes pediátricos (Marcos 2011). Las características más destacadas de los pacientes incluidos eran la edad avanzada, un elevado grado de comorbilidad y presentar determinados factores de riesgo como ingreso hospitalario previo y/o portar dispositivos como catéter venoso central o sonda vesical. Estas características ya habían sido puestas de manifiesto en estudios similares (Lizarralde 2005, Payeras 2007, Artico 2012) que sugieren el aumento de riesgo de bacteriemia asociado a la presencia de comorbilidad en la población anciana (Payeras 2007, Artico 2012). También se observó un predominio de varones, a su vez con elevada frecuencia de enfermedades crónicas concomitantes (Cisneros 2005, Payeras 2007).

La relación entre nutrición deficiente y riesgo aumentado de infección está justificada por diversos factores como la alteración de la integridad cutáneomucosa, la disminución de IgA secretora y la disfunción intestinal. También son muy relevantes las alteraciones de la inmunidad inespecífica y específica en pacientes desnutridos (Phair 2000, Naidoo 2013, Loeffen 2014, Page 2014).



Determinadas enfermedades crónicas, entre las que se encuentran el deterioro del aclaramiento mucociliar, el edema pulmonar secundario a insuficiencia cardiaca, la obstrucción de la vía urinaria y la afectación de los mecanismos de defensa de los órganos afectados, aumentan el riesgo de bacteriemia (Lizarralde 2005, Payeras 2007). En estudios que incluyeron pacientes muy ancianos (mayores de 80 años) se evidenció predominio femenino relacionado con una mayor esperanza de vida en mujeres (Payeras 2007). La gravedad de la enfermedad de base y la proporción de pacientes con enfermedades crónicas fueron superiores en el segundo período del estudio, a pesar lo cual no se evidenció una mayor mortalidad.

También fue elevado, y similar en ambos períodos, el grado de dependencia y el número de pacientes con bacteriemias asociadas a cuidados sanitarios (BRCS). Algunos de estos pacientes presentaron un riesgo aumentado de infección al padecer problemas deglutorios, heridas crónicas o portar sonda vesical de forma permanente (Payeras 2007). Se observó un incremento de las BRCS en el segundo período que no alcanzó significación estadística y que se puso en relación, sobre todo, con el incremento de pacientes en tratamiento quimioterápico ambulatorio. Este aumento se relaciona, en parte, con el empleo de quimioterapia en los pacientes con tumores diseminados, previamente no considerados subsidiarios de tratamiento oncológico (Méndez 2011).



5.1.2 Características demográficas y clínicas de la población con bacteriemia extrahospitalaria

La edad de los pacientes con BC fue inferior a la de los que desarrollaron BRCS sin alcanzar significación estadística, quizás por el limitado número de pacientes incluidos en el estudio. Esta discreta diferencia pudo deberse a que entre los pacientes con BRCS se incluyeron más pacientes de centros sociosanitarios, que suelen presentar edad más avanzada, mayor comorbilidad asociada y mayor proporción de enfermedades últimamente y rápidamente fatales. En otras series el grupo mayoritario de los pacientes con BRCS no estuvo constituido por los pacientes institucionalizados sino por aquellos que recibieron tratamiento intravenoso ambulatorio (Friedman 2002). Los pacientes con BRCS también presentaron mayor grado de dependencia y desnutrición (Payeras 2007).

Así mismo, en este grupo hubo mayor proporción de portadores de dispositivos favorecedores de bacteriemia como la sonda vesical o el catéter central (Cisneros 2005).

El mayor número de pacientes con neoplasia y neutropenia en pacientes con BRCS también pudo ser debido a que muchos de ellos fueron tratados en el hospital de día con quimioterapia y recibieron más fármacos inmunosupresores.



Padecer infección por VIH fue más frecuente entre los pacientes con BC, lo que puede guardar relación con el manejo clínico ambulatorio de la mayor parte de estos pacientes y la baja incidencia de VIH en pacientes ingresados en centros sociosanitarios o entre los tratados con hemodiálisis (Perelló 2010).

El porcentaje de shock séptico en nuestra serie (9%) fue similar al de otras series de nuestro país (Cisneros 2005, Payeras 2007). También se debe destacar que los pacientes con BC presentaban mayor gravedad (shock séptico e ingreso en UCI) que los pacientes con BRCS sin encontrarse diferencias en la mortalidad (en torno al 25 % en ambos grupos, Cisneros 2005, Nazar 2010). Es posible que padecer enfermedades rápidamente fatales en mayor proporción en el grupo de BRCS pudiera compensar, en cierto modo, la mayor gravedad en la presentación de la bacteriemia de los pacientes con BC.

En los pacientes con BC hubo un número superior de tratamientos invasores, como es el drenaje quirúrgico, lo que pudo influir en el tipo de foco originario de la bacteriemia y en la menor edad de los pacientes (Kang 2010).

Aunque la diferencia no alcanzó significación estadística, hubo más pacientes con tratamiento inadecuado en el grupo de BRCS (28%) que en el de BC (17%, $p=0,111$). Este resultado es consistente con un mayor número de infecciones producidas por bacterias resistentes entre los que padecieron BRCS (Nazar 2010).



5.2 ORIGEN DE LA BACTERIEMIA EXTRAHOSPITALARIA

Como en la mayoría de las series publicadas, los focos originarios de bacteriemia más frecuentes fueron las infecciones del tracto urinario, de la cavidad abdominal y del aparato respiratorio (Cisneros 2005, Artico 2012). En algunas series el origen respiratorio ha sido el más frecuente (Artico 2012). En series geriátricas cobran mayor protagonismo las bacteriemias con origen en infecciones cutáneas (celulitis o heridas crónicas infectadas). También son frecuentes las bacteriemias de origen urinario, que por ser escasamente sintomáticas, pueden ser catalogadas erróneamente como de origen desconocido, especialmente si no se obtiene urocultivo de forma concomitante a los hemocultivos (Payeras 2007).

En la mayoría de estudios similares se evidencia una representación limitada de infecciones respiratorias por la reducida incidencia de bacteriemia en este tipo de infecciones (Luna 2001, Cham 2009). En este contexto se han realizado iniciativas para identificar pacientes con mayor riesgo de presentar bacteriemia. Los pacientes fumadores y los que presentan índices de Fine más elevados (categorías IV y V) suelen presentar neumonías bacteriemias en mayor proporción que los restantes, especialmente los que padecen bronconeumopatía crónica agudizada (Cham 2009, Fine 1997).^[C17]



En el segundo período se dieron más casos de bacteriemias asociadas a catéter central, lo que puede explicarse por el incremento de pacientes oncológicos en tratamiento intravenoso ambulante (Madhukumar 2012).

En los últimos 10 años se ha observado en nuestro hospital un aumento del número de casos de endocarditis, a expensas sobretudo de las remitidas desde otros centros. Esto no coincide con el mayor porcentaje de endocarditis observado durante el primer período, por lo que no lo consideramos relevante, pudiendo explicarse por el reducido número de pacientes. De hecho, son muchas las evidencias acerca del incremento en la incidencia de este tipo de infecciones (especialmente las de origen nosocomial), lo que se ha relacionado con el envejecimiento de la población y el aumento en la implantación de válvulas cardíacas, marcapasos y desfibriladores (Walpot 2006, Fedeli 2011, Geach 2014). Los estreptococos del grupo *viridans* y el *S. aureus* produjeron un 50% de casos de endocarditis, respectivamente (Cisneros 2005, Lizarralde 2005). Durante los últimos años también se ha producido un incremento de los episodios de endocarditis asociada a BC. En muchas ocasiones estas bacteriemias son producidas por cepas resistentes a meticilina, lo que aumenta el riesgo de tratamiento inadecuado y de mortalidad (Gasch 2013).

La bacteriemia de origen urinario fue más frecuente en pacientes con BRCS. Este resultado podría relacionarse con la mayor edad y el mayor número de pacientes portadores de sonda vesical (Barkham 1996, Bouza 2001).



El origen respiratorio o abdominal tuvo aproximadamente la misma proporción entre los pacientes con BC y con BRCS.

Los casos relacionados con infección del catéter central fueron más frecuentes en el grupo de BRCS por la razón comentada anteriormente (tratamiento intravenoso ambulatorio).

La bacteriemia de origen no conocido fue marcadamente más frecuente en las BC, lo que puede relacionarse con disponer de menos dispositivos (sonda vesical, catéter central, etc).

5.3 MICROBIOLOGÍA DE LOS EPISODIOS DE BACTERIEMIA

El predominio de las bacterias gramnegativas fue similar al de otros estudios, aunque en este trabajo la diferencia ha sido muy limitada (Nazar 2010, Artico 2012).

El incremento progresivo de las infecciones por gramnegativos como causa de BC ha sido evidenciado con anterioridad y se debe al aumento de las infecciones por enterobacterias y por bacilos gramnegativos no fermentadores. Entre las posibles causas se encuentran la complejidad creciente de los pacientes (p.ej. los receptores de trasplante sólido) y el extensivo uso de antibióticos capaces de seleccionar gramnegativos resistentes (Albrecht 2006, Wu 2006, Marchaim 2008, Marcos



2011). Las especies mayoritarias en series similares han sido *E. coli* y *S. aureus* (Cisneros 2005, Marcos 2011, Artico 2012). La tasa de bacteriemia causada por los grupos de *Streptococcus viridans*, *S. bovis* y *E. faecalis* fue similar a la de otras series similares [C18] (Diekema 2003, Cisneros 2005). La baja proporción de anaerobios también fue parecida a la encontrada en otras investigaciones y podría relacionarse con el crecimiento más rápido de las especies aerobias en las bacteriemias mixtas (que produce incapacidad para detectar anaerobios en el laboratorio) o por una verdadera incidencia baja (Artico 2012). Ha habido coincidencia con otras series en la importancia de *Bacteroides fragilis* y *Clostridium perfringens* entre los anaerobios. Los estafilococos coagulasa negativos mostraron un bajo porcentaje como agentes causales de las bacteriemias en este trabajo (5,7%), a diferencia de lo observado en otros estudios (Pazos 2001, Safer 2002, Decouser 2003, Diekema 2003), pero fueron los principales microorganismos involucrados como probables agentes de colonización o de contaminación de los frascos de hemocultivos (81%). Solo alrededor del 12% de los aislamientos de los estafilococos coagulasa negativos en sangre son clínicamente significativos, razón por la cual creemos fundamental la interpretación conjunta de los hemocultivos positivos entre clínicos y microbiólogos, evaluándose así el posible papel de los microorganismos que constituyen parte de la flora residente de la piel, especialmente en el caso de los estafilococos coagulasa negativos (Weinstein 1997).



El porcentaje de bacteriemia polimicrobiana (9%) fue similar al de otras series publicadas. Este tipo de bacteriemia, lógicamente, presenta un riesgo más elevado de cobertura antibiótica inadecuada (Artico 2012), pero no se asoció con una mayor edad, como se había sugerido con anterioridad (Barkham 1996), ni con mayor mortalidad (Nazar 2010).

5.3.1 Microbiología de los episodios de bacteriemia considerando el período de estudio

De forma similar a los resultados de otros estudios de nuestro país, se observó un incremento de las bacteriemias por gramnegativos y descenso de las causadas por grampositivos (Marcos 2011). Algunas variables como el trasplante de órgano sólido, diabetes, hepatopatía crónica y el tratamiento previo con betalactámicos son factores relacionados con las bacteriemias por gramnegativos (Sreeramoju 2008, Mermel 2009). Respecto al tratamiento previo, se ha demostrado que el uso de quinolonas reduce el riesgo de bacteriemia por gramnegativos pero aumenta los episodios causados por bacterias resistentes a este grupo de antibióticos (Cordonnier 2005). A pesar de que hubo un mayor porcentaje de pacientes con catéter central durante el segundo período, el número de episodios de bacteriemia por *Pseudomonas* ha sido inferior (Marcos 2011). Podemos señalar, como hecho singular, que se ha comunicado una mayor incidencia de bacteriemias por gramnegativos en pacientes institucionalizados durante el verano de causa no conocida (Alcorn 2013).



5.3.2 Microbiología en función del tipo de bacteriemia

Desde hace unos años se ha demostrado que la flora causante de las bacteriemias asociadas con los cuidados sanitarios (BRCS) guarda mayor semejanza con la flora de las bacteriemias de origen nosocomial que con la de las bacteriemias de origen estrictamente comunitario (Lesens 2005). Este autor considera que la clasificación de Friedman (Friedman 2002) es útil para predecir la aparición de bacterias resistentes dado que la proporción de bacteriemia por SARM suele ser más elevada en las BRCS que en las BC. El 39% de los *S. aureus* causantes de BRCS en nuestra serie presentaban resistencia a meticilina [C19]. Este porcentaje fue superior al 14% encontrado por Artico et al. (Artico 2012). El mayor contacto con el hospital pudo ser la causa de la mayor incidencia de SARM en las BRCS. También hubo más casos producidos por *S. epidermidis* en estos pacientes, lo que se podría relacionar con la mayor proporción de portadores de catéter central (Friedman 2002).

Aunque no alcanzó significación estadística, hubo más casos de bacteriemia por *S. pneumoniae* en BC. Este hallazgo ha sido evidenciado en estudios previos y resultaba esperable considerando que la mayoría de las infecciones graves por neumococo aparecen en la comunidad y que se trata de un patógeno que no suele adquirirse mediante contacto con los centros sanitarios (Epstein 2001). Es posible que el reducido número de pacientes jóvenes en el estudio haya evitado una mayor presencia de neumococo (Epstein 2001).



Respecto a *Pseudomonas aeruginosa* debemos destacar que su escasa incidencia ha podido impedir una asociación significativa con los episodios de BRCS.

En sentido contrario a lo obtenido por otros investigadores (McDonald 2005, Vallés 2008, Retamar 2013), hemos encontrado que los pacientes con BRCS recibieron un tratamiento adecuado en mayor proporción que los pacientes con BC. Esto fue debido a que las carbapenemas y los glicopéptidos (fármacos que cubren algunos de los microorganismos resistentes más prevalentes) se emplearon con elevada frecuencia. Entre los factores relacionados con la bacteriemia por gramnegativos resistentes destacan los procedimientos urológicos no quirúrgicos como el recambio de sonda vesical (Retamar 2013).

5.4 MORTALIDAD DEL PACIENTE EN RELACIÓN CON LA ETIOLOGÍA DE LOS EPISODIOS DE BACTERIEMIA

Aunque la mortalidad de los episodios debidos a grampositivos (26%) fue superior a la de los gramnegativos (21%) no se evidenció significación estadística.

En este sentido cabe señalar que se ha comunicado mayor mortalidad en las bacteriemias producidas por *S. aureus* que en las producidas por enterobacterias (Whitelaw 1992, Barkham 1996, Payeras 2007). Otros autores, sin embargo, han observado una mayor proporción de shock séptico en los casos de bacteriemia por



gramnegativos (Abe 2010, Retamar 2013), lo que se podría relacionar con el hallazgo de concentraciones más elevadas de proteína C reactiva y de interleukina 6 que empeorarían el pronóstico al aumentar la respuesta inflamatoria del paciente (Abe 2012).

Se debe destacar que la mayor mortalidad en la bacteriemia por neumococo fue debida a su mayor virulencia y no a una cobertura antibiótica inadecuada (Nazar 2010, Capelastegui 2014). La cápsula es la estructura más externa y el principal factor de virulencia del neumococo. Está compuesta, principalmente, por polisacáridos de carga negativa que rodean a la célula y que se mantienen unidos a la superficie de la bacteria, posiblemente, mediante enlaces covalentes. A pesar de que la cápsula no parece tener ningún papel en los fenómenos de adherencia, invasión o inflamación, es esencial para la patogenicidad de la bacteria debido a su capacidad para bloquear el reconocimiento del neumococo por parte del hospedador, impidiendo así su fagocitosis. Aunque el antecedente vacunal no se recogió en el estudio, se debe señalar que la vacuna conjugada ha demostrado ser capaz de reducir la mortalidad (CDC 2012). De hecho, se recomienda usar la combinación de vacuna polisacárida y conjugada en adultos en las siguientes circunstancias: mayores de 64 años (la incidencia de la enfermedad neumocócica y la mortalidad asociadas son muy bajas en los adultos menores de 50 años), existencia de fístula de líquido cefalorraquídeo, implante coclear, asplenia



anatómica o funcional, incluyendo la enfermedad de células falciformes, y pacientes inmunodeprimidos (CDC 2012).

En relación a las especies bacterianas no podemos descartar que, incluyendo un número mayor de pacientes, se hubieran podido evidenciar diferencias más patentes respecto a la mortalidad (Alexandraki 2010).

5.5 RESISTENCIA ANTIMICROBIANA

Como en otros trabajos semejantes (Peña 1995), las resistencias consideradas más relevantes fueron la del *S. aureus* a meticilina, la producción de BLEE y la resistencia a quinolonas de los gramnegativos (De Bus 2013). Las resistencias detectadas en los episodios de bacteriemia extrahospitalaria nos informan de forma precisa del porcentaje de resistencias o colonizaciones comunitarias en otros tipos de infecciones (Peña 1995). En este sentido, conviene destacar que, al tratarse de un trabajo centrado en bacteriemias extrahospitalarias la mayoría de los aislamientos de enterobacterias productoras de BLEE correspondieron a *E. coli* (Peralta 2012) con menor participación de *K. pneumoniae* (más involucrado en infecciones nosocomiales). Este fenómeno ha sido observado en series similares (Lim 2014).



En nuestro estudio fue destacable el incremento tan importante de bacterias resistentes durante el segundo período, fenómeno observado en reiteradas ocasiones por series nacionales e internacionales (Marchaim 2008, Lim 2014, Artico 2012).

La incidencia de resistencia en enterobacterias por adquisición de BLEE en el segundo período fue inferior a la de otras series (18%, Lim 2014) pero superior a algunas otras (Artico 2012), lo que constituye un problema de gran relevancia por el riesgo de cobertura antibiótica inadecuada y de diseminación hospitalaria (Retamar 2013). Los factores independientemente relacionados con el tratamiento empírico inadecuado en este estudio fueron la bacteriemia de origen en catéter central, la quimioterapia, el recibir antibioterapia previa y el contacto con el hospital (Retamar 2013).

Respecto a la resistencia de las enterobacterias a quinolonas hubo menos diferencias entre los periodos estudiados. Este tipo de resistencia constituye un fenómeno epidemiológico relevante, detectado ya desde finales de los años ochenta, y es causa frecuente de fracaso clínico en las infecciones urinarias tratadas con este grupo farmacológico (Peña 1995, Payeras 2007). El aumento de su incidencia en los últimos años concordaría con el incremento de casos de bacteriemia por enterobacterias resistentes durante el segundo período en este estudio. Antes de 1990 la resistencia de *E. coli* a quinolonas era extremadamente infrecuente (Barry



1990) pero el empleo acusado de quinolonas en pacientes con neutropenia, cirrosis o infección urinaria se ha relacionado con un incremento de este tipo de resistencia (Peña 1995, Payeras 2007).

Respecto al tipo de bacteriemia, hubo mayor incidencia de bacilos gramnegativos resistentes a quinolonas en los pacientes con BRCS.

Aunque, sin alcanzarse diferencias significativas, las bacteriemias extrahospitalarias por SARM tendieron a aumentar durante el segundo período. Durante los últimos años se ha evidenciado una estabilización de estos episodios junto a un incremento importante de las producidas por gramnegativos con distintos tipos de resistencias antibióticas (Lim 2014). En relación con el origen del paciente debemos destacar que las bacteriemias por SARM se detectaron con más frecuencia en casos de BRCS que en los de BC ($p=0,046$).

En un trabajo que analizó bacteriemias extrahospitalarias por patógenos multirresistentes (enterobacterias y *S. aureus*) se identificaron los siguientes factores de riesgo: habitar en un centro sociosanitario, los cuidados de heridas crónicas en domicilio, la inmunosupresión, la cirugía reciente y la exposición a antibióticos durante los tres meses previos (Lim 2014).



La antibioterapia previa es un factor determinante para el desarrollo de resistencias bacterianas. Este efecto negativo puede influir varios meses después de su administración (Costelloe 2010). A pesar de que en el primer período hubo más pacientes con antibiótico administrado durante la semana previa al ingreso (22% frente al 6% del segundo período) no hubo más resistencias durante este período. El hecho de no haber considerado el tipo antibiótico empleado antes del ingreso y la naturaleza retrospectiva del estudio podrían haber influido este resultado.

En resumen, se ha puesto de manifiesto que la producción de BLEE por enterobacterias se ha incrementado en los últimos años y no guarda una relación intensa con el tipo bacteriemia (BC o BRCS). Por el contrario, la bacteriemia por SARM no ha presentado cambios relevantes en su incidencia durante los últimos años pero se asocia de forma muy importante con los episodios de BRCS.

5.6 TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO

Debido al incremento de las infecciones del torrente sanguíneo por bacterias resistentes, la prescripción antimicrobiana eficaz al inicio del ingreso (habitualmente pautada en el área de urgencias) constituye un reto muy importante por lo que resulta relevante identificar los factores de riesgo de resistencia o multirresistencia bacteriana (Lim 2014). Algunos autores recomiendan llevar a cabo



una cobertura muy amplia en los pacientes con BRCS (Friedman 2002). Sin embargo, esta cobertura podría ser considerada excesiva en áreas con prevalencia baja de bacterias multirresistentes (Lim 2014). Para poder diseñar una estrategia terapéutica eficaz es imprescindible, por tanto, conocer la epidemiología local y la prevalencia de las infecciones causadas por bacterias resistentes en la comunidad (De Bus 2013).

En nuestro estudio los antibióticos eficaces frente a SARM (glicopéptidos, linezolid, tigeciclina, doxiciclina y cotrimoxazol) constituyeron el 6% de las prescripciones en los casos de BC y el 15% en los casos de BRCS ($p=0,032$) y, adicionalmente, el 5% en el primer período y el 19% en el segundo ($p=0,005$). A pesar de ello, y con la intención de incrementar la cobertura antibiótica adecuada, podría recomendarse una utilización de glicopéptidos (o antibióticos con similar cobertura) aún mayor en determinadas áreas sanitarias (Capp 2011, Friedman 2012, Salman 2012, Ali 2013).

Desafortunadamente, entre un 10% y un 35% de los pacientes con bacteriemia extrahospitalaria reciben inicialmente un tratamiento antibiótico inadecuado (Gross 1994, Weinstein 1997, Rojo 1997, Byl 1999, Bishara 2000). La proporción de tratamiento empírico inadecuado oscila en los distintos trabajos pero puede alcanzar hasta el 36% en población geriátrica (Burlaud 2010). La detección de los factores de riesgo de las bacteriemias extrahospitalarias resistentes ha recibido escasa atención hasta la fecha (Lim 2014). Algunos estudios han identificado un



conjunto de variables relacionadas con la prescripción inadecuada: la edad avanzada, la terapia antibiótica y/o el ingreso hospitalario previos y el aislamiento de *Enterococcus* spp. o de estafilococos resistentes a la meticilina en los meses precedentes (Nazar 2010). En sentido contrario, los episodios de bacteriemia estrictamente comunitaria, una edad menor de 40 años, el origen respiratorio y el aislamiento en sangre de *S. pneumoniae* se asocian con el tratamiento adecuado (Nazar 2010).

El incremento de las bacteriemias por gramnegativos en los últimos años debe ser considerado en el momento de la prescripción antibiótica (Marcos 2011), siendo necesaria una amplia cobertura de los mismos especialmente en las bacteriemias de portadores de catéter femoral, neutropénicos, diabéticos y aquellos pacientes muy graves (Sreeramoju 2008, Retamar 2013).

En estudios similares al nuestro se ha observado con elevada frecuencia (>25%) que el tratamiento empírico no se modifica tras la identificación de bacterias sensibles en el laboratorio. Este proceder incrementa los costes y la presión ambiental frente a las bacterias favoreciéndose así la aparición de resistencias (Nazar 2010). En consecuencia, sería deseable optimizar el uso de antibióticos en el tratamiento de las bacteriemias en las siguientes etapas:

- a) primeras 24-48 h a través de la terapia antimicrobiana empírica inicial, conforme con las características microbiológicas del síndrome que presenta el paciente y el perfil de sensibilidad del microorganismo aislado;



- b) desde las 48 a 72 h de la extracción de las muestras para hemocultivos, cuando se dispone de los resultados microbiológicos, con el objeto de ajustar el espectro antimicrobiano (Lizarralde 2005, De Bus 2014).

Analizando la etiología de las bacteriemias con cobertura antibiótica inicial inadecuada se observó que los grampositivos ocasionaron 4 de estos casos (25%) en pacientes con BC y 18 casos (75 %, $p=0,001$) en pacientes que presentaban BRCS (en su mayoría SARM y estafilococos coagulasa negativos). Cuando se analizó la etiología de las bacteriemias con cobertura inadecuada considerando el período de estudio no se observaron diferencias destacables. Consideramos que la mayor utilización de piperacilina/tazobactam y meropenem, que se evidenció durante el segundo período, condicionó que hubiera menos casos de bacteriemia por enterobacterias productoras de BLEE con cobertura inadecuada (De Bus 2014).

5.7 MORTALIDAD DEL PACIENTE

La mortalidad global de los pacientes (23%) fue similar a la de otros estudios de diversas décadas (Sota 1997, Cartón 1988, Cisneros 2005). La mortalidad fue atribuida al proceso infeccioso en más del 80% de los casos, resultado similar al obtenido en estudios previos (Nazar 2010). Un objetivo relevante en este campo sería reducir la mortalidad de estos pacientes aplicando las directrices comunicadas extensivamente en la campaña para sobrevivir a la sepsis (Surviving Sepsis



Campaign 2013), en la que se recomienda la administración precoz de antibióticos y el aporte suficiente de volumen por vía intravenosa (Dellinger 2004).

El fallecimiento precoz fue inferior en el primer período (6 casos, 35%) frente al segundo (17 pacientes, 77%, $p=0,062$) y en las BC (10 pacientes, 48%) frente a las BRCS (13 pacientes, 72%). Debido a que el fallecimiento precoz guarda más relación con la bacteriemia, la menor mortalidad durante la primera semana pudiera sugerir que otros factores diferentes al tratamiento antibiótico estuvieran influyendo en la misma (Cisneros 2003, Payeras 2007).

En el análisis univariante se observó una tendencia de la edad a ser más elevada entre los fallecidos, que no alcanzó significación estadística en el conjunto de pacientes del estudio, aunque sí en los del segundo periodo ($p=0,023$), pero que probablemente la hubiera alcanzado con un número mayor de pacientes como se ha demostrado en algunos trabajos (Gavazzi 2002). La esperable relación entre la edad y el riesgo de muerte en la bacteriemia ha sido puesta de manifiesto en múltiples estudios (Weinstein 1997, Rojo 1999). Las razones que empeoran el pronóstico de la bacteriemia en el anciano no son bien conocidas; las circunstancias que podrían ejercer alguna influencia en este sentido serían la presentación clínica atípica, la mayor incidencia de enfermedades crónicas o debilitantes, la propia senescencia del sistema inmune o el retraso diagnóstico y terapéutico (Correidora 1997). La edad elevada es factor pronóstico de mortalidad en varios estudios, sobre todo en



presencia de una enfermedad de base últimamente o rápidamente fatal, hecho constatado ya con anterioridad por otros autores (Mudder 1992).

Así mismo, en este análisis se demostró que la ausencia de fiebre entre los fallecidos del segundo periodo se asoció con mayor mortalidad ($p=0,012$), aunque esto no se pudiera demostrar en el primer periodo, quizás por el menor número de casos. Una respuesta febril moderada, agravada por la ausencia de focalidad, ha sido relacionada con un peor pronóstico al favorecer el retraso tanto del diagnóstico como del inicio del tratamiento (Gavazzi 2005). La frecuente ausencia de fiebre en los ancianos con bacteriemia sugiere una modificación del umbral de temperatura por lo que, en los pacientes institucionalizados se considera sugestivo de infección la temperatura superior a $37,8^{\circ}\text{C}$ (Bentley 2000). También la proteína C reactiva (superior a 70 mg/l) es considerada como factor de mal pronóstico en ancianos con bacteriemia (Cox 1986).

En relación a la asociación entre comorbilidad y mortalidad se han publicado diversos trabajos que han demostrado clara asociación entre ambas, lo que se ha relacionado con la menor reserva y predisposición al fracaso de los órganos previamente enfermos ante la inestabilidad clínica asociada a la bacteriemia (Lesens 2003, Payeras 2007, Sogaard 2008, Burlaud 2010). En nuestro trabajo la presencia y gravedad de la comorbilidad también se asociaron a una mayor mortalidad cuando consideramos los pacientes de ambas épocas. Hubo tendencia a que la insuficiencia



renal crónica, evidenciada por una creatinina plasmática superior a 1,7 mg/dl, presentara mayor mortalidad. Se ha comunicado que valores de creatinina previos a la bacteriemia superiores a 3 mg/dl se asocian con una mortalidad del 50% (Shmuely 2000). La presencia de diabetes mellitus en el paciente no guardó relación con la mortalidad a diferencia de lo encontrado por otros investigadores (Cisneros 2005).

En numerosos estudios sobre el pronóstico de las bacteriemias se ha observado que el tratamiento inadecuado se asocia de forma independiente con la mortalidad tanto en series que estudian de forma global la bacteriemia como en series que estudian grupos de pacientes (ancianos, episodios de bacteriemia de origen urinario o respiratorio, o bacteriemias producidas sólo por bacilos gramnegativos, Brun-Buisson 1996, Pedersen 1996, Weinstein 1997, Rojo 1999, Byl 1999). En la literatura existe también un número elevado de trabajos que encontraron el resultado opuesto (Bishara 1997, Diekema 2003, Cisneros 2005, Lizarrade 2005).

En este trabajo el tratamiento antibiótico inicial inadecuado fue significativamente más frecuente entre los enfermos que fallecieron. En experiencias previas la relación entre el tratamiento inadecuado y el pronóstico vital ha sido observado cuando el microorganismo aislado era *S. aureus*, pero con menor claridad cuando la bacteriemia era causada por bacilos gramnegativos (Whitelaw 1992, Schwaber 2006, Peralta 2007, Payeras 2007, Rodríguez-Baño 2010).



Durante el primer período de nuestro estudio no se evidenció esa asociación entre tratamiento inadecuado y mortalidad, lo que fue atribuido a una elevada proporción de bacteriemias de origen urinario caracterizadas por un pronóstico más favorable (Lizarralde 2005). La elevada concentración que alcanzan en el parénquima renal la mayoría de los de antibióticos puede ser un factor que favorezca la curación del paciente si se emplean antibióticos con CMI elevada (Ramos 2010, Velasco 2010). Este resultado no ha sido encontrado en series de pacientes con infección urinaria grave. A veces, el efecto de un tratamiento inadecuado no se traduce en mortalidad sino en retraso de la mejoría clínica como se ha evidenciado en casos infecciones urinarias por *Escherichia coli* resistente (Butler 2006).

El diferente pronóstico en función del origen de la bacteriemia fue uno de los hallazgos que parecen más relevantes del estudio al demostrarse el aumento de la mortalidad cuando el foco de la bacteriemia era distinto al urinario. La influencia del foco en el pronóstico ha sido observada en trabajos previos sobre series generales de bacteriemias (Brun-Buisson 1996) y sobre bacteriemias por bacilos gramnegativos (Pedersen 1997). Algunos estudios han concluido que tanto el foco respiratorio (Omeñaca 1999) como el abdominal (Vallés 1997), o la coexistencia de varios focos, se asocian a un exceso de mortalidad (Vallés 1997, Omeñaca 1999). Por el contrario, cuando el origen es una infección del tracto urinario o de un catéter central se ha evidenciado mejor pronóstico (Brun-Buisson 1996) coincidiendo con nuestros hallazgos. La bacteriemia por *Streptococcus pneumoniae* no fue incluida en



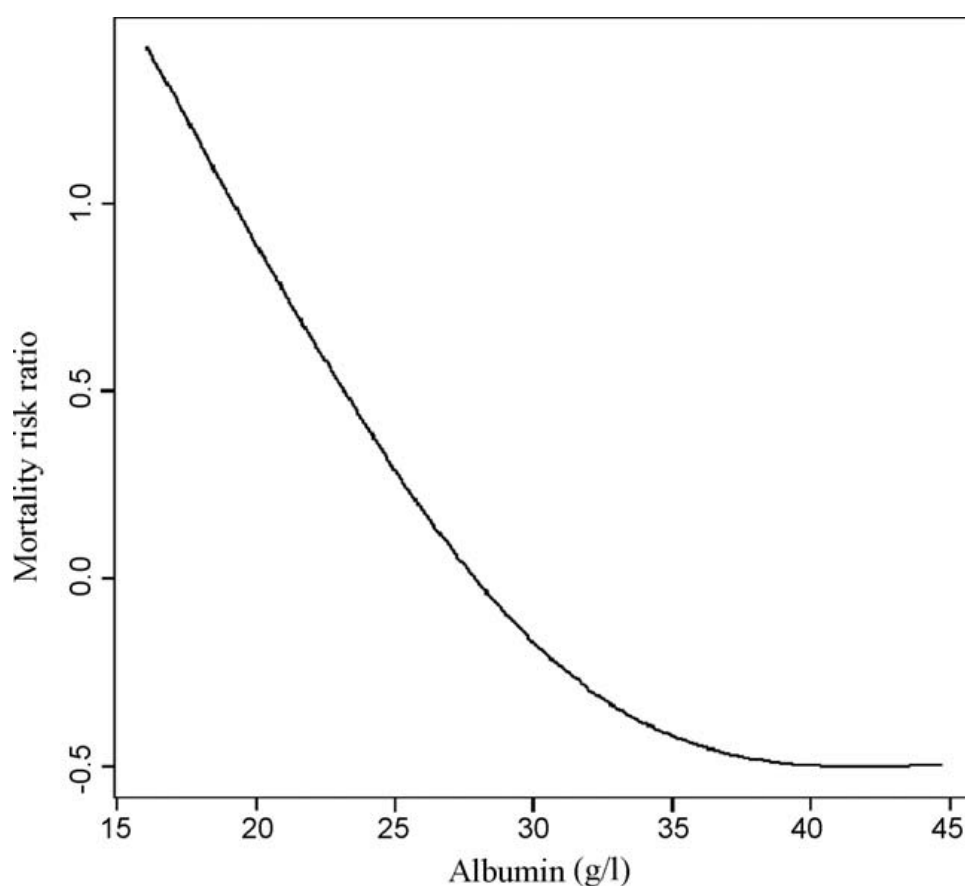
el análisis multivariante porque se identificó en un número muy reducido de pacientes.

Una de las variables obtenidas en el análisis final multivariante fue la desnutrición, definida como una concentración plasmática de albúmina menor de 3g/dl. En un estudio francés (Burlaud 2010) se observó que las bacteriemias nosocomiales en ancianos se acompañaban de una mortalidad a los dos meses del 32% y que los factores pronósticos independientes eran la hipoalbuminemia, la concentración de proteína C reactiva y la presencia de fiebre moderada. El factor más importante era la hipoalbuminemia, relacionada esta con una menor capacidad de respuesta del organismo, junto con la elevada mortalidad a su vez relacionada con la edad y comorbilidad de los pacientes (Figura 5.7.1, Burlaud 2010). La relación entre malnutrición e infección está ocasionada por diversos factores como son la alteración de la integridad cutáneomucosa, la disminución de IgA secretora y la alteración de la función intestinal. También son muy relevantes las alteraciones secundarias de la inmunidad inespecífica y específica (Phair 2000, Naidoo 2013, Loeffen 2014, Page 2014). De las alteraciones inmunológicas relacionadas con la desnutrición existen algunas que pueden empeorar el pronóstico del paciente como son el deterioro en la presentación de antígenos macrofágica, la disminución de la capacidad bactericida de los polimorfonucleares, la alteración del sistema del complemento, la menor formación de anticuerpos frente a nuevos estímulos antigénicos y la disminución del número total de linfocitos T, sobre todo de los CD4



(Phair 1980, Naidoo 2013, Loeffen 2014, Page 2014). Estas alteraciones justificarían un peor pronóstico vital en pacientes desnutridos.

Figura 5.7.1 Riesgo de fallecimiento en ancianos con bacteriemia en relación con las cifras de albuminemia (modificado de Burlaud 2010)



La puntuación del score de Pitt también se asoció con una mayor mortalidad por la bacteriemia ($p < 0,001$), como sería esperable considerando lo demostrado en otros estudios en los que se emplearon diferentes escalas de gravedad de la bacteriemia



(McClelland 1999, Paterson 2004, Kang 2005, Lee 2012). Este índice puede medirse rápidamente ya que para su cálculo se valoran variables sencillas de monitorizar como son la temperatura, la tensión arterial, la necesidad de ventilación mecánica, la presencia de insuficiencia cardíaca y el nivel de conciencia. Estas variables se alteran de forma muy importante en pacientes graves (Ng 2014). El shock séptico aparece en la mayor parte de los estudios como la variable más importante en la predicción del pronóstico de la bacteriemia (Lizarralde 2005). No obstante, el índice de Pitt parece comportarse aún mejor para conocer el pronóstico de estos pacientes (Lee 2012, Kang 2005). Es muy probable que el estado basal del paciente y la gravedad del episodio de bacteriemia evaluado por el test de Pitt sean también incluso más importantes que el tratamiento antimicrobiano (Ng 2014).

5.8 LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Entre las limitaciones del estudio se puede destacar un número no muy elevado de pacientes incluidos entre ambos períodos. También lo es no haber analizado variables importantes como el tiempo de demora en el inicio de un tratamiento antibiótico apropiado desde el diagnóstico o desde la extracción de los hemocultivos, factor que se ha relacionado con una mayor mortalidad.



Otra de las características del trabajo, que debe considerarse al interpretar los resultados, es el hecho de que en el primer período los pacientes fueron atendidos en la sede anterior de nuestra institución, situada en el área noroccidental de la ciudad de Madrid, mientras que en el segundo período los pacientes fueron tratados en la nueva sede de Majadahonda (Madrid). Además ha habido cambios en el manejo de los pacientes en los distintos periodos (nueva tecnología en el Servicio de Microbiología, cambios en el personal,...en el segundo), y es posible que a su vez la población tratada también haya cambiado al disminuir el número de pacientes atendidos del distrito de Moncloa (ciudad de Madrid) y atenderse a más pacientes del área metropolitana (Majadahonda) en el segundo periodo.

También cabe mencionar que no se incluyeron en el análisis marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva o la procalcitonina (Horino 2014), a pesar de lo cual consideramos que la determinación de la albúmina resulta más importante en relación con el pronóstico vital que estas sustancias (Suárez-Santamaría 2010).

En resumen, este trabajo ha puesto de manifiesto cambios significativos en cuanto a la etiología y tratamiento de los episodios de bacteriemia extrahospitalaria a lo largo del tiempo analizado y que la mortalidad guardó relación con el tratamiento inadecuado, con el foco originario de la bacteriemia distinto del tracto urinario, con la afectación del estado general (índice de Pitt) y con la desnutrición.



Universidad Autónoma de Madrid
Facultad de Medicina
2015

*Presentación clínica, etiología y pronóstico de dos
cohortes de bacteriemia extrahospitalaria*

M^a Pilar Sanz Carabaña

6. CONCLUSIONES



1. No se observaron diferencias en el tipo de bacteriemias extrahospitalarias entre ambos periodos.
2. La frecuencia de comorbilidades en los pacientes con bacteriemia extrahospitalaria fue mayor en el segundo período.
3. La frecuencia de utilización de catéter intravenoso de larga duración y de prescripción de tratamiento quimioterápico fue más elevada durante el segundo período.
4. Los focos originarios de bacteriemia más frecuentes fueron las infecciones del tracto urinario, de los órganos abdominales y del aparato respiratorio.
5. La bacteriemia relacionada con el sistema sanitario tuvo como origen la infección del tracto urinario con mayor frecuencia que la bacteriemia comunitaria.
6. La bacteriemia por neumococo fue más frecuente en pacientes con bacteriemia comunitaria y se asoció con una mayor mortalidad.
7. La incidencia de bacteriemia por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido aumentó en el segundo periodo, pero no se relacionó con las bacteriemias relacionadas con el sistema sanitario.



8. Una proporción elevada de los episodios de bacteriemia causados por *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina o por bacilos gramnegativos no fermentadores recibieron un tratamiento inicial inadecuado.
9. Los episodios de bacteriemia comunitaria presentaron shock séptico con mayor frecuencia que los de bacteriemia relacionada con el sistema sanitario.
10. A pesar del aumento de las bacteriemias por microorganismos resistentes en el segundo periodo, la proporción de pacientes con tratamiento inadecuado fue similar en ambos periodos debido al aumento a lo largo del tiempo en la prescripción de glicopéptidos, carbapenemas y otros betalactámicos con actividad antipseudomonas.
11. La mortalidad fue similar en ambos periodos y para ambos tipos de bacteriemia (comunitaria o relacionada con los cuidados sanitarios).
12. El origen urinario de la bacteriemia, la ausencia de desnutrición, un índice de Pitt menor de 3 y el tratamiento empírico adecuado se asociaron con un mejor pronóstico vital.



Universidad Autónoma de Madrid
Facultad de Medicina
2015

*Presentación clínica, etiología y pronóstico de dos
cohortes de bacteriemia extrahospitalaria*

M^a Pilar Sanz Carabaña

7. BIBLIOGRAFÍA



Abe R, Oda S, Sadahiro T, Nakamura M, Hirayama Y, Tateishi Y, et al. Gram-negative bacteremia induces greater magnitude of inflammatory response than Gram-positive bacteremia. *Crit Care* 2010; 14: R27.

Abbot KC, Napier MG, Agodoa LY. Hospitalizations for bacterial septicaemia in patients with end stage renal disease due to diabetes on the renal transplant waiting list. *J Nephrol* 2002; 15: 248-54.

Albrecht SJ, Fishman NO, Kitchen J, Nachamkin I, Bilker WB, Hoegg C, et al. Reemergence of gram-negative health care-associated bloodstream infections. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1289-94.

Alcorn K, Gerrard J, Macbeth D, Steele M. Seasonal variation in health care-associated bloodstream infection: increase in the incidence of gram-negative bacteremia in nonhospitalized patients during summer. *Am J Infect Control* 2013; 41: 1205-8.

Alexandraki I, Palacio C. Gram-negative versus Gram-positive bacteremia: what is more alarmin(g)? *Crit Care* 2010; 14:161.

Ali SR, Ahmed S, Lohana H. Trends of empiric antibiotic usage in a secondary care hospital, Karachi, Pakistan. *Int J Pediatr* 2013; 2013: 832-57.

Ammerlaan H, Seifert H, Harbarth S, Brun-Buisson C, Torres A, Antonelli M, et al. Adequacy of antimicrobial treatment and outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia in 9 Western European countries. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 997-1005.

Artico MJ, Rocchi M, Gasparotto A, Ocaña Carrizo V, Navarro M, Mollo V, et al. Bacteriemias de origen comunitario en pacientes adultos que acuden al servicio de urgencias de un hospital universitario. *Rev Argent Microbiol* 2012; 4: 10-5.

Asensio A, Cantón R, Vaqué J, Rosselló J, Calbo F, García-Caballero J, et al. Nosocomial and community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in hospitalized patients (Spain, 1993-2003). *J Hosp Infect* 2006; 63: 465-71.

Baine WB, Yu W, Summe JP. The epidemiology of elderly Americans for septicemia or bacteremia in 1991-1998. Application of Medicare claims data. *Ann Epidemiol* 2001; 11: 118-26.

Barber M. Methicillin-resistant staphylococci. *J Clin Pathol* 1961; 14: 385-93.

Barkham TM, Martín FC, Eykin SJ. Delay in the diagnosis of bacteremic urinary tract infection in elderly patients. *Age Ageing* 1996; 25: 130-2.



Barry AL, Fuchs PC, Pfaller MA, Allen SD, Gerlach EH. Prevalence of fluoroquinolone-resistant bacterial isolates in four medical centers during the first quarter of 1990. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1990; 9: 906-8.

Bates DW, Cook EF, Goldman L, Lee TH. Predicting bacteremia in hospitalized patients. A prospectively validated model. *Ann Intern Med* 1990; 113: 495-500.

Becker KL, Snider R, Nylen ES. Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: clinical utility and limitations. *Crit Care Med* 2008; 36: 941-52.

Benner EJ, Kayser FH. Growing clinical significance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet* 1968; 2: 741-4.

Bentley DW, Bradley S, High K, Schoenbaum S, Taler G, Yoshikawa TT. Practice guideline for evaluation of fever and infection in long-term care facilities. *Clin Inf Dis* 2000; 31: 640-53.

Bearman RP, Wenzel GML. Bacteremias: a leading cause of death. *Arch Med Res* 2005; 36: 646-59.

Bishara J, Leibovici L, Huminer D, Drucker M, Samra Z, Konisberger H, et al. Five-year prospective study of bacteraemic urinary tract infection in a single institution. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997; 16: 563-7.

Bishara J, Leibovici L, Ashkenazi S, Samra Z, Pitlik S. Seven-year study of bacteraemic pneumonia in a single institution. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19: 926-31.

Blot SI, Vandewoude KH, Colardyn FA. Evaluation of Outcome in Critically Ill Patients With Nosocomial *Enterobacter* Bacteremia: Results of a Matched Cohort Study. *Chest* 2003; 123: 1208-13.

Bonilla H, Huband MD, Seidel J, Schmidt H, Lescoe M, McCurdy SP, et al. Multicity outbreak of linezolid-resistant *Staphylococcus epidermidis* associated with clonal spread of a cfr-containing strain. *Clin Infect Dis* 2010; 51: 796-800.

Bonnet R. Growing group of extended-spectrum beta-lactamases: the CTX-M enzymes. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:1-14.

Bouza E, San Juan R, Muñoz P, Voss A, Kluytmans J; Co-operative Group of the European Study Group on Nosocomial Infections. A European perspective on nosocomial urinary tract infections II. Report on incidence, clinical characteristics and outcome (ESGNI-004 study). *European Study Group on Nosocomial Infection. Clin Microbiol Infect* 2001; 7: 532-42.



Boyer A, Vargas F, Coste F, Saubusse E, Castaing Y, Gbikpi-Benissan G, et al. Influence of surgical treatment timing on mortality from necrotizing soft tissue infections requiring intensive care management. *Intensive Care Med* 2009; 35: 847-53.

Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J and the French Bacteremia-Sepsis Study Group. Bacteremia and severe sepsis in adults: A multicenter prospective survey in ICUs and wards of 24 hospitals. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 617-24.

Burlaud A, Mathieu D, Falissard B, Trivalle C. Mortality and bloodstream infections in geriatrics units. *Arch Gerontol Geriatr* 2010; 51: e106-9.

Butler CC, Hillier S, Roberts Z, Dunstan F, Howard A, Palmer S. Antibiotic-resistant infections in primary care are symptomatic for longer and increase workload: outcomes for patients with *E. coli* UTIs. *Br J Gen Pract* 2006; 56: 686-92.

Byl B, Clevenbergh P, Jacobs F, Struelens MJ, Zech F, Kentos A, et al. Impact of infectious diseases specialists and microbiological data on the appropriateness of antimicrobial therapy for bacteremia. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 60-6.

Calbo E, Valdés E, Ochoa de Echagüen A, Fleites A, Molinos L, et al. Bacteraemic pneumococcal pneumonia in COPD patients: better outcomes than expected. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009; 28: 971-6.

Calza L, Manfredi R, Chiodo F. *Stenotrophomonas (Xanthomonas maltophilia)* as an emerging opportunistic pathogen in association with HIV infection: a 10 year surveillance study. *Infection* 2003; 31: 155-61.

Cantón R, Coque TM. The CTX-M beta-lactamase pandemic. *Curr Opin Microbiol* 2006; 9(5): 466-75.

Capelastegui A, Zalacain R, Bilbao A, Egurrola M, Iturriaga LA, Quintana JM, et al. Pneumococcal pneumonia: differences according to blood culture results. *BMC Pulm Med* 2014; 14: 128.

Capp R, Chang Y, Brown DF. Effective antibiotic treatment prescribed by emergency physicians in patients admitted to the intensive care unit with severe sepsis or septic shock: where is the gap?. *J Emerg Med* 2011; 41: 573-80.

Cartón JA, García-Velasco G, Maradona JA, Pérez F, Asensi V, Arribas JM. Bacteriemia extrahospitalaria en adultos. Análisis prospectivo de 333 episodios. *Med Clin (Barc)* 1988; 90: 525-30.



CDC Centers for Disease Control and Prevention Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2012; 61: 816.

Cercenado E. *Enterococcus*: resistencias fenotípicas y genotípicas y epidemiología en España. Enferm Infecc Microbiol Clin 2011; 29: 59-65.

Chang FY, MacDonald BB, Peacock JE, Musher DM, Triplett P, Mylotte JM, et al. A prospective multicenter study of *Staphylococcus aureus* bacteremia: incidence of endocarditis, risk factors for mortality, and clinical impact of methicillin resistance. Medicine (Baltimore) 2003; 82:322-32.

Cham G, Yan S, Heng BH, Seow E. Predicting positive blood cultures in patients presenting with pneumonia at an Emergency Department in Singapore. Ann Acad Med Singapore 2009; 38: 508-7.

Charlson ME, Pompei P, Alex KNL, Mackenzie CR. A new method of classifying prognostic co-morbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chron Dis 1987; 40: 373-83.

Cheong HS, Kan CL, Kwon KT, Heo ST, Wi YM, Kim ES, et al. Clinical significance of healthcare-associated infections in community-onset *Escherichia coli* bacteraemia. J Antimicrob Chemother 2007; 60: 1355-60.

Chen YH, Yao WZ, Wu R, Zhou QT, Liu ZY, Zhang XW. Risk factors and prognosis in 31 patients with extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection 2008; 31: 815-9.

Chen SY, Tsai CL, Lin CH, Lee CC, Chiang WC, Wang JL, et al. Impact of liver cirrhosis on mortality in patients with community-acquired bacteremia. Diagn Microbiol Infect Dis 2009; 64: 124-30.

Cisneros JM, Pachón J. *Acinetobacter baumannii*: a nosocomial pathogen difficult to control. Enferm Infecc Microbiol Clin 2003; 21: 221-3.

Cisneros-Herreros JM, Sánchez-González M, Prados- Blanco MT, Llanos-Rodríguez C, Vigil-Martín E, Soto-Espinosa de los Monteros B, et al. Hemocultivos en el servicio de urgencias. Enferm Infecc Microbiol Clin 2005; 23: 135-9.

Cisneros-Herreros JM, Cobo-Reinoso J, Pujol-Rojo M, Rodríguez-Baño J, Salavert-Lletí M. Guía para el diagnóstico y tratamiento del paciente con bacteriemia. Guías



de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007; 25: 111-30.

CLSI 2006. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Methods for dilution antimicrobial susceptibility test for bacteria that grow aerobically; Approved standard-Seventh Edition, CLSI document M07-A5 and international supplement M100-S10; 2006.

Coolin BA, Leather HL, Wingard JR, Rampal R. Evolution, incidence, and susceptibility of bacterial bloodstream isolates from 519 bone marrow transplant patients. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 947-53.

Cordonnier C, Herbrecht R, Buzyn A, et al. Risk factors for Gram-negative bacterial infections in febrile neutropenia. *Haematologica* 2005; 90: 1102-9.

Corredoira Sánchez JC, Casariego Vales E, Alonso García P, Coira Nieto A, Varela Otero J, López Álvarez MJ, et al. Bacteriemia en ancianos. Aspectos clínicos y factores pronósticos. *Med Clin (Barc)* 1997; 109: 165-70.

Cosgrove SG, Sakoulas G, Perencevich EN, Schwaber MJ, Karchmer AW, Carmeli Y. Comparison of Mortality Associated with Methicillin-Resistant and Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Bacteremia: A Meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 53-9.

Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A, Mant D, Hay AD. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010; 340: c2096.

Cox ML, Rudd AG, Gallimore R, Hodgkinson HM, Pepys MB. Real-time measurement of serum C-protein in the management of infection in the elderly. *Age Ageing* 1986; 15: 257-66.

Cuevas O, Cercenado E, Goyanes MJ, Vindel A, Trincado P, Boquete T, et al. *Staphylococcus* spp. in Spain: present situation and evolution of antimicrobial resistance. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008; 26: 269-77.

Daza Pérez. Resistencia bacteriana a antimicrobianos: su importancia en la toma de decisiones en la práctica diaria. *Inf Ter Sist Nac Salud* 1998; 22: 57-67.

De Bus L, Coessens G, Boelens J, Claeys G, Decruyenaere J, Depuydt P. Microbial etiology and antimicrobial resistance in healthcare-associated versus community-acquired and hospital-acquired bloodstream infection in a tertiary care hospital. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2013; 77: 341-5.



De Groot V, Beckerman H, Lankhorst GJ, Bouter LM. How to measure comorbidity. A critical review of available methods. *J Clin Epidemiol* 2003; 56:221-9.

Decousser JW, Pina P, Picot F, Delalande C, Pangon B, Courvalin P, et al. Frequency of isolation and antimicrobial susceptibility of bacterial pathogens isolated from patients with bloodstream infections: a French prospective national survey. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51: 1213-22.

Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, et al. Surviving Sepsis Campaign Management Guidelines Committee. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32: 858-73.

Dellinger RP. The Surviving Sepsis Campaign: 2013 and beyond. *Chin Med J (Engl)* 2013; 126: 1803-5.

Dettenkofer M, Wenzler-Röttele S, Babikir R, Bertz H, Ebner W, Ruden H, et al. Surveillance of nosocomial sepsis and pneumonia in patients with a bone marrow or peripheral blood stem cell transplant: a multicenter project. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 926-31.

Díaz MA, Hernández JR, Martínez-Martínez L, et al. *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido en hospitales españoles: segundo estudio multicéntrico (proyecto GEIH-BLEE 2006). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009; 27: 503-10.

Diekema DJ, Messer SA, Brueggemann AB, Coffman SL, Doern GV, Herwaldt LA, et al. Epidemiology of candidemia: 3-year results from the emerging infections and the epidemiology of Iowa organisms study. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 1298-302.

Diekema DJ, Beekmann SE, Chapin KC, Morel KA, Munson E, Doern GV. Epidemiology and outcome of nosocomial and community-onset bloodstream infection. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 3655-60.

Dje F, Mensa J, Almela M, Martínez JA, Marco F, Casas C, et al. Epidemiology and outcome of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia, with special emphasis on the influence of antibiotic treatment. Analysis of 189 episodes. *Arch Intern Med* 1996; 156: 2121-6.

European Antimicrobial Resistance Surveillance System. EARSS Annual Report 2008. On-going surveillance of *S. pneumoniae*, *S. Aureus*, *E. coli*, *E. faecium*, *E. faecalis*, *K.pneumoniae*, *P.aeruginosa*. http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/Documents/2008_EARSS_Annual_Report.pdf



Enne VI, Livermore DM, Stephens P, Hall LM. Persistence of sulphonamide resistance in *Escherichia coli* in the UK despite national prescribing restriction. Lancet 2001; 357: 1325-8.

Enright MC, Robinson DA, Randle G, Feil EJ, Grundmann H, Spratt BG. The evolutionary history of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). Proc Natl Acad Sci USA 2002; 99: 7687-92.

Epstein D, Raveh D, Schlesinger Y, Rudensky B, Gottehrer NP, Yinnon AM. Adult patients with occult bacteremia discharged from the emergency department: epidemiological and clinical characteristics. Clin Infect Dis 2001; 32: 559-65.

Fedeli U, Schievano E, Buonfrate D, Pellizzer G, Spolaore P. Increasing incidence and mortality of infective endocarditis: a population-based study through a record-linkage system. BMC Infect Dis 2011; 11: 48.

Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. N Engl J Med 1997; 336: 243-50.

Fowler VG, Olsen MK, Corey GR, Woods CW, Cabell CH, Reller LB, et al. Clinical identifiers of complicated *Staphylococcus aureus* bacteremia. Arch Intern Med 2003; 163: 2066-72.

Fowler VG, Sakoulas G, McIntyre LM, Meka VG, Arbeit RD, Cabell CH, et al. Persistent bacteremia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection is associated with agr dysfunction and low-level in vitro resistance to thrombin-induced platelet microbicidal protein. J Infect Dis 2004; 190: 1140-9.

Fowler VG, Miro JM, Hoen B, Cabell CH, Abrutyn E, Rubinstein E, et al. *Staphylococcus aureus* endocarditis: a consequence of medical progress. JAMA 2005; 293: 3012-21.

Fridkin SK. Vancomycin-intermediate and -resistant *Staphylococcus aureus*: what the infectious disease specialist needs to know. Clin Infect Dis 2001; 32: 108-15.

Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP, et al. Health care-associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. Ann Intern Med 2002; 136: 791-7.

Galán Montemayor JC, Moreno Bofarull A, Baquero Mochales F. Impacto de los movimientos migratorios en la resistencia bacteriana a los antibióticos. Rev Esp Salud Pública 2014; 88: 829-37.



Universidad Autónoma de Madrid
Facultad de Medicina
2015

*Presentación clínica, etiología y pronóstico de dos
cohortes de bacteriemia extrahospitalaria*

M^a Pilar Sanz Carabaña

García Ordóñez MA, Álvarez Hurtado F, Cebrián Gallardo JJ, López González JJ, Franquelo Vega M, Martínez González J, et al. Neumonía adquirida de la comunidad con bacteriemia en los ancianos. *An Med Interna* 1999; 16: 345-8.

García Ordóñez MA, Colmenero Castillo JD. Factores pronósticos en bacteriemia y sepsis. *An Med Interna* 2006; 23: 53-5.

Garnacho-Montero J, Garcia-Garmendia JL, Barrero-Almodóvar A, Jimenez-Jimenez FJ, Perez-Paredes C, Ortiz-Leyba C. Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. *Crit Care Med* 2003; 31: 2807-8.

Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Herrera-Melero I, Aldabo-Palla T, Cayuela A, Márquez-Vacaro JA, et al. Mortality and morbidity attributable to inadequate empirical antimicrobial therapy in patients admitted to the ICU with sepsis: a matched cohort study. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61: 436-41.

Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections. *Am J Infect Control* 1988; 16: 128-40.

Gasch O, Camoez M, Domínguez MA, Padilla B, Pintado V, Almirante B, et al. Predictive factors for mortality in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infection: impact on outcome of host, microorganism and therapy. *Clin Microbiol Infect* 2013; 19: 1049-57.

Gavazzi G, Mallaret MR, Couturier P, Iffenecker A, Franco A. Bloodstream infection: differences between young-old, old, and old-old patients. *J. Am Geriatr Soc* 2002; 50: 1667-73.

Gavazzi G, Escobar P, Olive F, Couturier P, Franco A. Nosocomial bacteremia in very old patients: predictors of mortality. *Aging Clin Exp Res* 2005; 17: 337-342.

Geach T. Epidemiology: Infective endocarditis rises as prophylactic antibiotic use falls. *Nat Rev Cardiol* 2015; 12: 5.

Gold HS, Moellering RC Jr. Antimicrobial-drug resistance. *N Engl J Med* 1996; 335: 1445-53.

Goosens H. Spread of vancomycin-resistant enterococci: differences between the United States and Europe. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998; 19: 546-551.



González-Barca E, Fernández-Sevilla A, Carratalá J, Salar A, Peris J, Granena A, et al. Prognostic Factors Influencing Mortality in Cancer Patients with Neutropenia and Bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; 18: 539–544.

Graff LR, Franklin KK, Witt L, et al. Antimicrobial therapy of gram-negative bacteremia at two university-affiliated medical centers. *Am J Med* 2002; 112: 204-9.

Gross PA, Barrett TL, Dellinger EP, Krause PJ, Martone WJ, McGowan JE, et al. Quality standard for the treatment of bacteremia. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 428-30.

Guarner C, Soriano G. Bacterial translocation and its consequences in patients with cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17:27-31.

Gullberg RM, Homann SR, Phair JP. *Enterococcal* bacteremia: analysis of 75 episodes. *Rev Infect Dis* 1989; 11: 74-85.

Harbarth S, Garbino J, Pugin J, Romand JA, Lew D, and Pittet D. Inappropriate Initial Antimicrobial Therapy and Its Effect on Survival in a Clinical Trial of Immunomodulating Therapy for Severe Sepsis. *Am J Med* 2003; 115: 529–35.

Helfand MS, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases in multidrug-resistant *Escherichia coli*: changing the therapy for hospital-acquired and community-acquired infections. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 1415-6.

Hernández JR, Pascual A, Cantón R, Martínez L y grupo de estudio de infección hospitalaria (GEIH). *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido en hospitales españoles: estudio multicéntrico (proyecto GEIH-BLEE 2000). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003; 21: 77-82.

Hersh AL, Chambers HF, Maselli JH, Gonzales R. National trends in ambulatory visits and antibiotic prescribing for skin and soft-tissue infections. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1585-91.

Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T, Yabuta K, Oguri T, Tenover FC. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40: 135-6.

Ho PL, Chan WM, Tsang KWT, Wong SSY, Yuong K. Bacteremia caused by *Escherichia coli* producing extended spectrum beta-lactamase: a case-control study of risk factors and outcomes. *Scand J Infect Dis* 2002; 34: 567–573.



Hooper DC. Mechanisms of fluoroquinolone resistance. Drug Resist Updat 1999; 2: 38-55.

Horino T, Sato F, Hosaka Y, Hoshina T, Tamura K, Nakaharai K, et al. Predictive Factors for Metastatic Infection in Patients With Bacteremia Caused by Methicillin-Sensitive *Staphylococcus aureus*. Am J Med Sci 2015; 349: 24-8.

Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. Chest 2000; 118: 146-55.

Jensen AG, Wachmann CH, Espersen F, Scheibel J, Skinhoj P, Frimodt- Moller N. Treatment and outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia: a prospective study of 278 cases. Arch Intern Med 2002; 162: 25-32.

Kang CI, Kim SH, Kim HB, Park SW, Choe YJ, Oh MD, et al. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: risk factors for mortality and influence of delayed receipt of effective antimicrobial therapy on clinical outcome. Clin Infect Dis 2003; 37: 745-51.

Kang CI, Kim SH, Park W, Lee KD, Kim HB, Kim EC, et al. Bloodstream infections caused by antibiotic-resistant gram-negative bacilli: risk factors for mortality and impact of inappropriate initial antimicrobial therapy on outcome. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49: 760-6.

Kang CI, Chung DR, Ko KS, Peck KR, Song JH. Clinical predictors for enterococcal bacteraemia in patients with bacteraemic intra-abdominal infections. Korean Network for the Study of Infectious Diseases. Scand J Infect Dis 2010; 42: 817-20.

Katz S. Assessing self-maintenance: Activities of daily living, mobility and instrumental activities of daily living. JAGS 1983; 31: 721-26.

Kliebe C, Nies BA, Meyer JF, Tolxdorff-Neutzling RM, Wiedemann B. Evolution of plasmid-coded resistance to broad-spectrum cephalosporins. Antimicrob Agents Chemother 1985; 28: 302-7.

Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. Crit Care Med 1985; 13: 818-29.

Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: A risk factor for hospital mortality among critical ill patients. Chest 1999; 115: 462-7.



Kollef MH. Inadequate Antimicrobial Treatment: An Important Determinant of Outcome for Hospitalized Patients. Clin Infect Dis 2000; 31 :131-8.

Kollef MH, Iregui J, Ward S, Sherman G, Fraser J. Clinical importance of delay on the initiation of Appropriate Antibiotic Treatment for Ventilator-Associated Pneumonia. Chest 2002; 122: 262-68.

Krumholz HM, Sande MA, Lo B. Community-acquired bacteremia in patients with acquired immunodeficiency syndrome: clinical presentation, bacteriology, and outcome. Am J Med 1989; 86: 776-9.

Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. Crit Care Med 2006; 34:1589-96.

Lee CC, Chen SY, Chang IJ, Chen SC, Wu SC. Comparison of clinical manifestations and outcome of community-acquired bloodstream infections among the oldest old, elderly, and adult patients. Medicine 2007; 86: 138-44.

Lee YT, Kuo SC, Yang SP, Lin YT, Tseng FC, Chen TL, et al. Impact of appropriate antimicrobial therapy on mortality associated with *Acinetobacter baumannii* bacteremia: relation to severity of infection. Clin Infect Dis 2012; 55: 209-15.

Lesens O, Methlin C, Hansmann Y, Remy V, Martinot M, Bergin C, et al. Role of comorbidity in mortality related to *Staphylococcus aureus* bacteremia: a prospective study using the Charlson-weighted index of comorbidity. Infect Control Hosp Epidemiol 2003; 24: 890-96.

Lesens O, Hansmann Y, Brannigan E, Hopkins S, Meyer P, O'Connell B, et al. Healthcare-associated *Staphylococcus aureus* bacteremia and the risk for methicillin resistance: is the Centers for Disease Control and Prevention definition for community-acquired bacteremia still appropriate?. Infect Control Hosp Epidemiol 2005; 26: 204-9.

Lim CJ, Cheng AC, Kong DC, Peleg AY. Community-onset bloodstream infection with multidrug-resistant organisms: a matched case-control study. BMC Infect Dis 2014; 14: 126.

Livermore DM. Of Pseudomonas, porins, pumps and carbapenems. J Antimicrob Chemother 2001; 47: 247-50.

Livermore DM. Introduction: the challenge of multiresistance. Int J Antimicrob Agents 2007; 29, Suppl 3: S1-7.



Universidad Autónoma de Madrid
Facultad de Medicina
2015

*Presentación clínica, etiología y pronóstico de dos
cohortes de bacteriemia extrahospitalaria*

M^a Pilar Sanz Carabaña

Lizarralde Palacios E, Gutiérrez Macías A, Martínez Odriozola P, Ibarria Lahuerta J, de la Villa FM. Pronóstico de las bacteriemias adquiridas en la comunidad en un servicio de Medicina Interna. *An Med Interna* 2005; 22: 108-13.

Lodise TP, McKinnon PS, Swiderski L, and Rybak MJ. Outcomes Analysis of Delayed Antibiotic Treatment for Hospital-Acquired *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1418-23.

Loeffen EA, Brinksma A, Miedema KG, de Bock GH, Tissing WJ. Clinical implications of malnutrition in childhood cancer patients-infections and mortality. *Support Care Cancer* 2015; 23: 143-50.

Loza Fernández de Bobadilla E, Planes Reig A, Rodríguez Creixems M. Hemocultivos. En: *Procedimientos en Microbiología Clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. Editores: Cercenado E. y Cantón R. 2003. Disponible en: [http://www.seimc.org/contenidos/documentos/cientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientosmicrobiologia 3a.pdf](http://www.seimc.org/contenidos/documentos/cientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientosmicrobiologia%203a.pdf).

Luna HI, Pankey G. The utility of blood culture in patients with community-acquired pneumonia. *Ochsner J* 2001; 3: 85-93.

Madhukumar P, Loh GY, Maung ZA, Chua FS, Chen JJ. Incidence of non-tunnelled central venous catheter-related infections in oncologic patients receiving chemotherapy in an outpatient setting. *Singapore Med J* 2012; 53: 513-6.

Marchaim D, Zaidenstein R, Lazarovitch T et al. Epidemiology of bacteremia episodes in a single center: increase in Gramnegative isolates, antibiotics resistance, and patient age. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008; 27: 1045-51.

Marcos M, Iñurrieta A, Soriano A, Martínez JA, Almela M, Marco F, et al. Effect of antimicrobial therapy on mortality in 377 episodes of *Enterobacter* spp. Bacteraemia. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62: 397-403.

Marcos M, Soriano A, Iñurrieta A, Martínez JA, Romero A, Cobos N, et al. Changing epidemiology of central venous catheter-related bloodstream infections: increasing prevalence of Gram-negative pathogens. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 2119-25.

Martín GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003; 348: 1546-54.



Universidad Autónoma de Madrid
Facultad de Medicina
2015

*Presentación clínica, etiología y pronóstico de dos
cohortes de bacteriemia extrahospitalaria*

M^a Pilar Sanz Carabaña

Martínez A, Alonso-Moralejo R, Ortega-Mercader P, Sánchez-Romero I, Millán-Santos I, Romero-Pizarro Y. Prognosis of urinary tract infections with discordant antibiotic treatment. *Rev Clin Esp* 2010; 210: 545-9.

Martínez-Martínez L, Calvo J. El problema creciente de la resistencia antibiótica en bacilos gramnegativos clínicamente relevantes: situación actual. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010; 28, Suppl 2: 25-31.

McArthur RD, Miller M, Albertson T, Panacek E, Johnson D, Teoh L, et al. Adequacy of early empiric antibiotic treatment and survival in severe sepsis: experience from the MONARCS trial. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 284-8.

McCabe WR, Jackson GG. Gram-negative bacteremia I. Etiology and ecology. *Arch Intern Med* 1962; 110: 847-55.

McClelland RS, Fowler VG, Sanders LL, Gottlieb G, Kong LK, Sexton DJ, et al. *Staphylococcus aureus* bacteraemia among elderly vs younger adult patients: comparison of clinical features and mortality. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1244-7.

McDonald JR, Friedman ND, Stout JE, Sexton DJ, Kaye KS. Risk Factors for Ineffective Therapy in Patients With Bloodstream Infection. *Arch Intern Med* 2005; 165: 308-13.

Méndez M, Custodio A, Provencio M. New molecular targeted therapies for advanced non-small-cell lung cancer. *J Thorac Dis* 2011; 3: 30-56.

Mermel LA, Allon M, Bouza E et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 1-45.

Micek ST, Lloyd AE, Ritchie DJ, Reichley RM, Fraser VJ, Kollef MH. *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection: importance of appropriate initial antimicrobial treatment. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 1306-11.

Millán AB, Domínguez MA, Borraz C, González MP, Almirante B, Cercenado E, et al. Bacteriemias de presentación comunitaria y nosocomial por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en hospitales españoles. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010; 28: 336-41.

Moss RL, Musemeche CA, Kosloske AM. Necrotizing fasciitis in children: prompt recognition and aggressive therapy improve survival. *J Pediatr Surg* 1996; 31: 1142-6.



Mudder RR, Brennen C, Wagener MM, Goetz AM. Bacteremia in long-term facility: A five-year prospective study of 163 episodes. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 647-54.

Murray PR, Traynor P, Hopson D. Critical assessment of blood culture techniques: analysis of recovery of obligate and facultative anaerobes, strict aerobic bacteria, and fungi in aerobic and anaerobic blood culture bottles. *J Clin Microbiol* 1992; 30: 1462-8.

Mylotte JM, Kahler L, McCann C. Community-acquired bacteremia at a teaching versus a nonteaching hospital: impact of acute severity of illness on 30-day mortality. *Am J Infect Control* 2001; 29: 13-9.

Naber CK. *Staphylococcus aureus* Bacteremia: Epidemiology, Pathophysiology and Management Strategies. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 231-7.

Naidoo R, Nuttall J, Whitelaw A, Eley B. Epidemiology of *Staphylococcus aureus* bacteraemia at a tertiary children's hospital in Cape Town, South Africa. *PLoS One* 2013; 8: e78396.

Naqvi SB, Collins AJ. Infectious complications in chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2006; 13: 199-204.

Nazar JR, Lavados A, Daher O, Bischoff MC. Microbiological and epidemiological analysis, and clinical outcome of patients with bloodstream infection from an Esquel hospital in the period 2007-2009. *Rev Argent Microbiol* 2010; 42: 151-64.

Ng TM, Teng CB, Lye DC, Apisarnthanarak A. A multicenter case-case control study for risk factors and outcomes of extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014; 35: 49-55.

Oliveira DC, Crisóstomo I, Santos-Sanches I, Major P, Alves CR, Aires-de-Sousa M, et al. Comparison of DNA sequencing of the protein A gene polymorphic region with other molecular typing techniques for typing two epidemiologically diverse collections of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 574-80.

Omeñaca C, Turett G, Yarrish R, Astiz M, Lin R, Kislak JW, et al. Bacteremia in HIV-infected patients: short term predictors of mortality. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999; 22: 155-60.

Ortega M, Almela M, Martinez JA, Marco F, Soriano A, López J, et al. Epidemiology and outcome of primary community-acquired bacteremia in adult patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007; 26: 453-7.



Oteo J, Campos J, Lázaro E, Cuevas O, García-Cobos S, Pérez-Vázquez M, et al. Increased amoxicillin-clavulanic acid resistance in *Escherichia coli* blood isolates, Spain. *Emerg Infect Dis* 2008; 14: 1259-62.

Page AL, de Rekeneire N, Sayadi S, Aberrane S, Janssens AC, Dehoux M, et al. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin and C-reactive protein in malnourished children. *Pediatrics* 2014; 133: 363-70.

Paterson DL, Wen-Chien K, Von Gottberg A, et al. International prospective study of *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of extended-spectrum beta-lactamase production in nosocomial infections. *Ann Intern Med* 2004; 140: 26-32.

Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18: 657-86.

Payeras A, García-Gasalla M, Garau M, Roca MJ, Pareja A, Cifuentes C, et al. Bacteriemia en pacientes muy ancianos: factores de riesgo, características clínicas y mortalidad. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007; 25: 612-8.

Pazos Añón R, Fernández Rodríguez R, Paz Vidal I, Tinajas A, Cantón I, Abel V, et al. Factores pronósticos de la bacteriemia: estudio prospectivo. *An Med Int* 2001; 18: 415-20.

Pedersen G, Schonheyder HC, Sorensen HT. Antibiotic therapy and outcome of monomicrobial gram-negative bacteremia: a 3-year population based study. *Scand J Infect Dis* 1997; 29: 601-6.

Peña C, Albareda JM, Pallares R, Pujol M, Tubau F, Ariza J. Relationship between quinolone use and emergence of ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli* in bloodstream infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 520-4.

Peralta G, Sánchez MB, Garrido JC, De-Benito I, Cano ME, Martínez-Martínez L, et al. Impact of antibiotic resistance and of adequate empirical antibiotic treatment in the prognosis of patients with *Escherichia coli* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60: 855-63.

Peralta G, Lamelo M, Álvarez-García P, Velasco M, Delgado A, Horcajada JP, et al. Impact of empirical treatment in extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. bacteremia. A multicentric cohort study. *BMC Infect Dis* 2012; 12: 245.



Perelló R, Miró O, Marcos MA, Almela M, Bragulat E, Sánchez M, et al. Predicting bacteremic pneumonia in HIV-1-infected patients consulting the ED. *Am J Emerg Med* 2010; 28: 454-9.

Petrosillo N, Viale P, Nicastri E, Arici C, Bombana E, Casella A, et al. Nosocomial bloodstream infections among human immunodeficiency virus-infected patients: incidence and risk factors. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 677-85.

Phair JP, Riesing KS, Metzger E. Bacteremic infection and malnutrition in patients with solid tumors: investigation of host defense mechanisms. *Cancer* 1980; 45: 2702-6.

Picazo JJ, Betriu C, Rodríguez-Avial I, Culebras E, Gómez M, López F y grupo VIRA. Vigilancia de resistencias a los antimicrobianos: estudio VIRA 2006. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006; 24: 617-28.

Pitout JD. Multiresistant *Enterobacteriaceae*: new threat of an old problem. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2008; 6: 657-69.

Popovich KJ, Weinstein RA, Hota B. Are community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) strains replacing traditional nosocomial MRSA strains?. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 787-94.

Raymond NJ, Blackmore TK, Humble MW, Jones MR. Bloodstream infections in a secondary and tertiary care hospital setting. *Int Med J* 2006; 36: 765-72.

Rello J, Ricart M, Mirelis B, Quintana E, Gurgui M, Net A, et al. Nosocomial bacteremia in a medical-surgical intensive care unit: epidemiologic characteristics and factors influencing mortality in 111 episodes. *Intensive Care Med* 1994; 20: 94-8.

Retamar P, López-Prieto MD, Nátera C, de Cueto M, Nuño E, Herrero M, et al. Reappraisal of the outcome of healthcare-associated and community-acquired bacteraemia: a prospective cohort study. *BMC Infect Dis* 2013; 13: 344

Rhee JY, Kwon KT, Ki HK, Shin SY, Jung DS, Chung DR, et al. Scoring systems for prediction of mortality in patients with intensive care unit acquired sepsis: a comparison of the Pitt bacteremia score and the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II scoring systems. *Shock* 2009; 31: 146-50.

Robicsek A, Strahilevitz J, Sahm DF, Jacoby GA, Hooper DC. Qnr prevalence in ceftazidime-resistant *Enterobacteriaceae* isolates from the United States. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 2872-4.



Rodríguez C, Muñoz P, Rodríguez-Creixems M, Yáñez JF, Palomo J, Bouza E. Bloodstream infections among Heart transplant recipients. *Transplantation* 2006; 81: 384-91.

Rodríguez-Baño J, Pascual A, Gálvez J, Muniain MA, Ríos MJ, Martínez-Martínez L, et al. Bacteriemias por *Acinetobacter baumannii*: características clínicas y pronósticas. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003; 21: 242-7.

Rodríguez-Baño J, Alcalá JC, Cisneros JM, Grill F, Oliver A, Horcajada JP, et al. Community infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1897-902.

Rodríguez-Baño J, Picón E, Gijón P, Hernández José R, Ruíz M, Peña C, et al. Community-onset bacteremia due to extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*: risk factors and prognosis. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 40-48.

Rodríguez-Creixems M, Alcala L, Muñoz P, Cercenado E, Vicente T, Bouza E. Bloodstream Infections. Evolution and Trends in the Microbiology Workload, Incidence and Etiology, 1985-2006. *Medicine* 2008; 87: 234-49.

Rojo MD, Pinedo A, Clavijo E, García-Rodríguez A, García MV. Factores que influyen en la evolución de la bacteriemia. Estudio prospectivo en un hospital universitario. *Enf Infec Microbiol Clin* 1999; 17: 439-44.

Rubins JB, Cheung S, Carson P, Rubins HB, Janoff EN. Identification of clinical risk factors for nosocomial pneumococcal bacteremia. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 178-83.

Ruiz-Giardin J, Jimenez BC, Martin RM, Ortiz J, Condori Arenas MH, Sanmartin JV, et al. Clinical diagnostic accuracy of suspected sources of bacteremia and its effect on mortality. *Eur J Intern Med* 2013; 24: 541-5.

Rybak MJ. Pharmacodynamics: relation to antimicrobial resistance. *Am J Med* 2006; 119: S37-44.

Sader HS, Jones RN, Andrade Baiocchi S, Biedenbach DJ, the SENTRY participants group (Latin America). Four year evaluation of frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility patterns of bacteria from bloodstream infections in Latin American medical centers. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002; 44: 273-80.

Salman JA, Husain A, Mahdi M. Trends of Empiric Antibiotic Usage in an Accident and Emergency Department in a Secondary Care Hospital Bahrain *Med Bull* 2012; 34: 1-6.



Universidad Autónoma de Madrid
Facultad de Medicina
2015

*Presentación clínica, etiología y pronóstico de dos
cohortes de bacteriemia extrahospitalaria*

M^a Pilar Sanz Carabaña

Sanz P, Ramos A, Asensio A, García-Navarro MJ, Linares M. Mortalidad y factores pronósticos en pacientes hospitalizados por bacteriemia adquirida en la comunidad. *An Med Interna (Madrid)* 2006; 23: 66-72.

Saravolatz LD, Pohlod DJ, Arking LM. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: a new source for nosocomial outbreaks. *Ann Intern Med* 1982; 97: 325-9.

Schwaber MJ, Navon-Venezia S, Kaye KS, Ben-Ami R, Schwartz D, Carmeli Y: Clinical and economic impact of bacteremia with extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2006, 50: 1257–62.

Seppälä H, Klaukka T, Vuopio-Varkila J, Muotiala A, Helenius H, Lager K, et al. The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A *Streptococci* in Finland. Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance. *N Engl J Med* 1997; 337: 441-6.

Shmueli H, Pitlik S, Drucker M, Samra Z, Konisberger H, Leibovici L. Prediction of mortality in patients with bacteremia: the importance of preexisting renal insufficiency. *Ren Fail* 2000; 22: 99-108.

Siegman-Igra Y, Fourer B, Orni-Wasserlauf R, Golan Y, Noy A, Schwartz D, et al. Reappraisal of community-acquired bacteremia: a proposal of a new classification for the spectrum of acquisition of bacteremia. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1431-9.

Smith TL, Pearson ML, Wilcox KR, Cruz C, Lancaster MV, Robinson-Dunn B, et al. Emergence of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 1999; 340: 493-501.

Smith KE, Besser JM, Hedberg CW, Leano FT, Bender JB, Wicklund JH, et al. Quinolone-resistant *Campylobacter jejuni* infections in Minnesota, 1992-1998. *N Engl J Med* 1999; 340: 1525-32.

Sogaard M, Schonheyder HC, Riis A, Sorensen HT, Norgaard M, et al. Short term mortality in relation to age and comorbidity in older adults with community-acquired bacteremia: a population-based cohort study. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56: 1593–600.

Soriano A, Marco F, Martínez JA, Pisos E, Almela M, Dimova V, et al. Influence of Vancomycin Minimum Inhibitory Concentration on the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 193–200.



Sota M, Ezpeleta C, Cisterna R. Bacteriemia: estudio multicéntrico español con 5.000 casos. *Rev Clin Esp* 1997; 197: 3-9.

Southern DA, Quan H, Ghali WA. Comparison of the Elixhauser and Charlson/Deyo methods of comorbidity measurement in administrative data. *Med Care*. 2004; 42: 355-60.

Sreeramoju PV, Tolentino J, Garcia-Houchins S et al. Predictive factors for the development of central line-associated bloodstream infection due to gram-negative bacteria in intensive care unit patients after surgery. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29: 51-6.

Stegenga ME, Vincent JL, Vail GM, Xie J, Haney DJ, Williams MD et al. Diabetes does not alter mortality or hemostatic and inflammatory responses in patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 2010; 38: 539-45.

Stoeckle M, Kaech C, Trampuz A, Zimmerli W. The role of diabetes mellitus in patients with bloodstream infections. *Swiss Med Wkly* 2008; 138: 512-19.

Suárez-Santamaría M, Santolaria F, Pérez-Ramírez A, Alemán-Valls MR, Martínez-Riera A, González-Reimers E, et al. Prognostic value of inflammatory markers (notably cytokines and procalcitonin), nutritional assessment, and organ function in patients with sepsis. *Eur Cytokine Netw* 2010; 21: 19-26.

Tacconelli E, Venkataraman L, De Girolami PC. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia diagnosed at hospital admission: distinguishing between community-acquired versus healthcare-associated strains. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53: 474-9.

Tam VH, Louie A, Fritsche TR, Deziel M, Liu W, Brown DL, et al. Impact of drug-exposure intensity and duration of therapy on the emergence of *Staphylococcus aureus* resistance to a quinolone antimicrobial. *J Infect Dis* 2007; 195: 1818-27.

Taylor G, Gravel D, Johnston L, Embil J, Holton D, Paton S. Incidence of bloodstream infection in multicenter inception cohorts of hemodialysis patients. *Am J Infect Control* 2004; 32: 155-60.

Thulstrup AM, Sorensen HT, Schonheyder HC, Moller JK, Tage-Jensen U. Population-based study of the risk and short-term prognosis for bacteremia in patients with liver cirrhosis. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 1357-61.



Torre-Cisneros J, Herrero C, Canas E, Reguera JM, De La Mata M, Gomez-Bravo MA. High mortality related with *Staphylococcus aureus* bacteremia after liver transplantation. Eur J Microbiol Infect Dis 2002; 21: 385-8.

Vallés J. Bacteremias in intensive care. Enferm Infecc Microbiol Clin 1997; 15, Suppl 3: 8-13.

Vallés J, Rello J, Ochagavía A, Garnacho J, Alcalá MA. Community-Acquired Bloodstream Infection in Critically Ill Adult Patients: Impact of Shock and Inappropriate Antibiotic Therapy on Survival. Chest 2003; 123: 1615-24.

Vallés J, Calbo E, Anoro E, Fontanals D, Xercavins M, Espejo E, et al. Bloodstream infections in adults: Importance of healthcare-associated infections. J Infect 2008; 56: 27-34.

Velasco E, Portugal RD, Salluh JIF. A simple score to predict early death in adult cancer patients with bloodstream infections. J Infect 2009; 59: 332-36.

Velasco M, Rubio L, Casas A, Martín M, Gamez S, Delgado-Iribarren A, et al. Appropriateness of empiric antibiotic therapy in urinary tract infection in emergency room. Rev Clin Esp 2010; 210: 11-6.

Vidal F, Mensa J, Almela M, Olona M, Martínez JA, Marco F et al. Bacteraemia in adults due to glucose non-fermentative Gram-negative bacilli other than *P. aeruginosa*. QJM 2003; 96: 227-34.

Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. Intensive Care Med 1996; 22: 707-10.

Wagner MM, Yu VL. Bacteremia in transplant recipients: a prospective study of demographics, etiologic agents, risk factors, and outcomes. Am J Infect Control 1992; 20: 239-47.

Walpot J, Blok W, van Zwienen J, Klazen C, Amsel B. Incidence and complication rate of infective endocarditis in the Dutch region of Walcheren: a 3-year retrospective study. Acta Cardiol 2006; 61: 175-81.

Wang JT, Sheng WH, Chen MY, Fang CT, Hsieh SM, Hsueh PR, et al. Nosocomial bloodstream infection in human immunodeficiency virus-infected patients in



Universidad Autónoma de Madrid
Facultad de Medicina
2015

*Presentación clínica, etiología y pronóstico de dos
cohortes de bacteriemia extrahospitalaria*

M^a Pilar Sanz Carabaña

Taiwan: descriptive epidemiology and risk factors for mortality. J Formos Med Assoc 2004; 103: 743-8.

Weinstein MP, Towns ML, Quartey SM, Mirret S, Reimer LG, Parmigiani G, et al. The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: a prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcome of bacteremia and fungemia in adults. Clin Infect Dis 1997; 24: 584-602.

Whitelaw DA, Rayner BL, Willcox PA. Community-acquired bacteremia in the elderly: a prospective study of 121 cases. J Am Geriatr Soc 1992; 40: 996-1000.

Wimmer JL, Long SW, Cernoch P, Land GA, Davis JR, Musser JM, et al. Strategy for rapid identification and antibiotic susceptibility testing of gram-negative bacteria directly recovered from positive blood cultures using the Bruker MALDI Biotyper and the BD Phoenix system. J Clin Microbiol 2012; 50: 2452-4.

Wise R, Brenwald N, Gill M, Fraise A. *Streptococcus pneumoniae* resistance to fluoroquinolones. Lancet 1996; 348: 1660.

Wisplinghoff H, Bischoff T, Talent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide study. Clin Infect Dis 2004; 39: 309-17.

Wu CJ, Lee HC, Lee NY et al. Predominance of Gram-negative bacilli and increasing antimicrobial resistance in nosocomial bloodstream infections at a university hospital in southern Taiwan, 1996–2003. J Microbiol Immunol Infect 2006; 39: 135–43.



Universidad Autónoma de Madrid
Facultad de Medicina
2015

*Presentación clínica, etiología y pronóstico de dos
cohortes de bacteriemia extrahospitalaria*

M^a Pilar Sanz Carabaña

8. ANEXO I